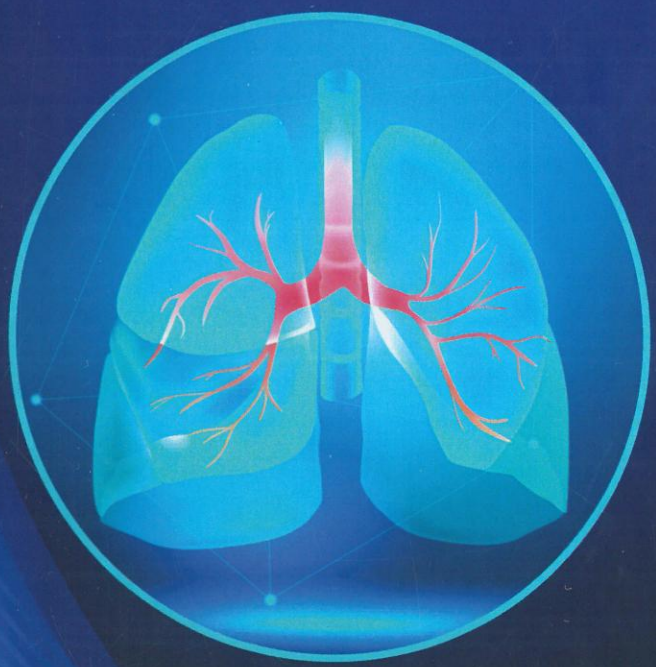
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA

Tratat de PNEUMOLOGIE

Coordonator
Doina Adina Todea



UMF
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TRATAT DE PNEUMOLOGIE

Doina Adina TODEA

TRATAT DE PNEUMOLOGIE

2023

© EDITURA MEDICALĂ UNIVERSITARĂ „IULIU HAȚIEGANU"
CLUJ-NAPOCA

Toate drepturile acestei ediții sunt rezervate Editurii Medicale Universitare „Iuliu Haţieganu". Tipărit în România. Nicio parte din această lucrare nu poate fi reprodusă sub nicio formă, prin niciun mijloc mecanic sau electronic, sau stocată într-o bază de date fără acordul prealabil, în scris, al editurii.

Copyright © 2023
EDITURA MEDICALĂ UNIVERSITARĂ „IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA

Editura Medicală Universitară „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, tel. +40264596089
Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca,
400023, str. Victor Babeș nr. 8, tel. +40264597256
Coperta și tiparul executat la S.C. Cartea Ardeleană S.R.L. Cluj-Napoca,
400210, str. Mecanicilor nr. 48, tel. +40364117246

PRINTED IN ROMÂNIA

Sponsori:

AIR LIQUIDE VITALAIRE
BOEHRINGER INGELHEIM
TERAPIA SA

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
Tratat de pneumologie / coord.: Doina Adina Todea. - Cluj-Napoca :
Editura Medicală Universitară "Iuliu Haţieganu", 2023
Conține bibliografie
ISBN 978-606-075-074-1

I. Todea, Doina Adina (coord.)

616

Tehnoredactare computerizată: SIMONA BOERU

Imagini copertă: rawpixel.com, Freepik

Autori (*în ordine alfabetică*)

TEODORA-GABRIELA ALEXESCU
Șef Lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca,
Medic primar, Clinica Medicală IV

GABRIEL ANDRIEȘ
Conferențiar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca,
Medic primar, Laborator Medicină Nucleară, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

NICOLETA ARIEȘANU
Medic primar, Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello", Cluj-Napoca

MARIA BÂRSAN
Șef lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca,
Medic primar, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

ANCA BOJAN
Profesor, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca,
Medic primar, Institutul Oncologic „Ion Chiricuță" Cluj-Napoca

ANCA BUTNARU
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca,
Medic primar, Laboratorul de Radiologie și Imagistică Medicală, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

BOGDAN CALOIAN
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca,
Medic primar, Clinica Cardiologie Recuperare Cluj-Napoca

ANA FLORICA CHIȘ
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca,
Medic primar, Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello", Cluj-Napoca

HORAȚIU COMȘA
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca,
Medic primar, Clinica Cardiologie Recuperare Cluj-Napoca

CARMEN CRIVII
Conferențiar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca,
Medic primar, Disciplina de Anatomie-Embriologie

CIPRIAN CUCOREANU
Asistent Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca,
Medic specialist, Clinica Chirurgie I, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

DIANA DELEANU
Profesor, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca,
Medic primar, Institutul Regional de Gastroenterologie-hepatologie Prof. Octavian Fodor, Cluj-Napoca

GEORGE CĂLIN DINDELEGAN
Profesor, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca,
Medic primar, Clinica Chirurgie I, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

GABRIELA DOGARU
Conferențiar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca,
Medic primar, Spitalul Clinic de Recuperare Cluj-Napoca

BIANCA GERGELY DOMOKOȘ HÂNCU
Șef Lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca,
Medic primar, Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello", Cluj-Napoca

GABRIEL GUȘETU
Șef lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca
Medic primar, Clinica Cardiologie Recuperare Cluj-Napoca

ANTONIA HĂRĂNGUȘ (ȚENȚ)
Medic specialist, Clinica Pneumoftiziologie ,,Leon Daniello" Cluj-Napoca

GEORGETA VICTORIA INCEU
Asistent Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca,
Medic specialist, Centrul Clinic de Diabet, Nutriție, Boli metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

DANIELA IONESCU
Profesor, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca,
Medic primar ATI, Institutul Regional de Gastroenterologie-hepatologie „Prof. Octavian Fodor" Cluj-Napoca

ANDREEA MELINDA JODAL
Medic primar, Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello", Cluj-Napoca

INA KACSO
Profesor, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca,
Medic primar, Clinica de Nefrologie și Dializă „Mihai Manasia", Spitalul Clinic Judetean de Urgență Cluj-Napoca

ANDREI LEȘAN
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca,
Medic primar, Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello", Cluj-Napoca

DIANA MARIA LUCA
Medic primar, Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello", Cluj-Napoca

SERGIU LUCACIU
Medic specialist, Institutul Oncologic „Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca

MIHAELA LUPȘE
Profesor, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca,
Medic primar, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj-Napoca

COSMINA MAGDAU
Medic primar, Spitalul Clinic Pneumoftiziologie „Leon Daniello" Cluj-Napoca

MILENA ADINA MAN
Conferențiar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca,
Medic primar, Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello", Cluj-Napoca

SORIN C. MAN
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca,
Medic primar, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca

ANCA DIANA MĂIEREAN
Doctorand, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hatieganu", Cluj-Napoca,
Medic specialist, Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello", Cluj-Napoca

DIANA LAURA MOLDOVAN
Medic primar, Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello", Cluj-Napoca

NICOLETA ȘTEFANIA MOTOC
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca,
Medic primar, Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello", Cluj-Napoca

VASILE NEGREAN
Conferențiar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Medic primar, Clinica Medicală IV

CRISTINA PAMFIL
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca,
Medic specialist, Clinica Reumatologie

ADRIANA PĂRĂU
Medic primar, Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello", Cluj-Napoca

DANA POP
Profesor, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Medic primar, Clinica Cardiologie Recuperare Cluj-Napoca

MONICA CARMEN POP
Profesor, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca,
Medic primar, Clinica de Pneumoftiziologie „Leon Daniello" Cluj-Napoca

ARMAND RÂJNOVEANU
Conferențiar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca,
Medic primar, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

RUXANDRA-MIOARA RÂJNOVEANU
Conferențiar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca,
Medic primar, Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello", Cluj-Napoca

SIMONA REDNIC
Profesor, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca,
Medic primar, Clinica Reumatologie Cluj-Napoca

GABRIELA ROMAN
Profesor, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca,
Medic primar, Centrul Clinic de Diabet Nutriție Boli metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

MARIA-VICTORIA RUȚA
Medic primar, Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello" Cluj-Napoca

ALEXANDRA SEVASTRE-BERGHIAN
Șef lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca
Medic specialist, Disciplina Fiziologie

IOAN ȘIMON
Conferențiar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca
Medic primar, Clinica Chirurgie IV Cluj-Napoca

MĂRIOARA ȘIMON
Medic primar, Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello" Cluj-Napoca

ANDREEA-IULIA SOCACIU
Șef lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca,
Medic specialist, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

ȘOIMIȚA SUCIU
Profesor, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca
Medic primar, Disciplina Fiziologie

ZENO SPÂRCHEZ
Profesor, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca
Medic primar, Institutul Regional de Gastroenterologie-hepatologie Prof. Octavian Fodor Cluj-Napoca

IULIA SZABO
Medic specialist, Clinica Reumatologie Cluj-Napoca

DOINA ADINA TODEA
Profesor, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca,
Medic primar, Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello" Cluj-Napoca

LĂCRĂMIOARA TOMA
Medic primar, Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello" Cluj-Napoca

DUMITRU ZDRENGHEA
Profesor, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca,
Medic primar, Clinica Cardiologie Recuperare Cluj-Napoca

Medici rezidenți specialitatea Pneumologie
CRISTINA BRÂNDAȘ
ANDRADA ILISIU
MIHAELA ILOVAN
CLAUDIA TONCA
DAMIANA VULTURAR

Cuprins

PARTEA GENERALĂ

METODE DE DIAGNOSTIC ÎN BOLILE PLEURO-PULMONARE

1. TESTE DE SÂNGE ŞI SEROLOGICE RELEVANTE ÎN PNEUMOLOGIE 3
Lăcrămioara Toma

2. EXAMENUL CITOLOGIC ÎN PATOLOGIA BRONHOPULMONARĂ 9
Lăcrămioara Toma

3. DIAGNOSTICUL BACTERIOLOGIC, MICOLOGIC ŞI PARAZITOLOGIC ÎN PATOLOGIA PLEURO-PULMONARĂ 14
Diana Maria Luca, Andreea Melinda Jodal

4. ANALIZA COMPONENTELOR AERULUI EXPIRAT (NO, CO, condensat) 27
Bianca Gergely Domokoş Hâncu

5. RADIOGRAFIA TORACICĂ PENTRU PNEUMOLOG 31
Doina Adina Todea

6. METODE RADIO-IMAGISTICE ÎN PATOLOGIA RESPIRATORIE
Radiografia şi Imagistica toracică (CT, IRM) 54
Anca Butnaru

7. EXPLORAREA SCINTIGRAFICĂ ÎN PATOLOGIA PULMONARĂ 80
Gabriel Andrieş

8. EXPLORAREA FUNCŢIONAL RESPIRATORIE ÎN PATOLOGIA PLEURO-PULMONARĂ 98
Ana Florica Chiş

9. TESTUL DE EFORT CARDIOPULMONAR 111
Bogdan Caloian, Dana Pop

10. ALERGIILE RESPIRATORII. TESTAREA CUTANATĂ LA ALERGENE 117
Diana Deleanu

11. BRONHOSCOPIA DIAGNOSTICĂ ŞI TEHNICILE CONEXE 122
Mărioara Şimon, Antonia Hărănguş (Ţenţ), Ioan Şimon

12. ECOGRAFIA TORACICĂ ÎN DIAGNOSTICUL BOLILOR PLEURO-PULMONARE 135
Zeno Spârchez

13. PUNCȚIA PLEURALĂ 143
Nicoleta Arieșanu

14. TRATAMENTUL COLECȚIILOR PLEURALE PRIN PLEURODEZĂ 152
Nicoleta Arieșanu

PARTEA SPECIALĂ

ANATOMIA ȘI FIZIOPATOLOGIA APARATULUI RESPIRATOR
PATOLOGIA PLEUROPULMONARĂ

1. ANATOMIA SISTEMULUI RESPIRATOR 159
Carmen Crivii

2. BAZELE FIZIOLOGICE ȘI FIZIOPATOLOGICE ALE AFECȚIUNILOR RESPIRATORII 179
Șoimița Suciu, Alexandra Sevastre-Berghian

3. ANAMNEZA ȘI EXAMENUL OBIECTIV ÎN PATOLOGIA RESPIRATORIE 200
Anca Diana Măierean

4. SIMPTOME ȘI SEMNE ÎN BOLILE RESPIRATORII 211
Nicoleta Arieșanu

5. BOLI ALE CĂILOR AERIENE 224
Mărioara Șimon, Antonia Hărănguș (Țenț), Ioan Șimon

6. PNEUMONIILE 234
Nicoleta Ștefania Motoc

7. ASTMUL BRONȘIC 257
Milena Adina Man, Sergiu Lucaciu

8. ȘOCUL ANAFILACTIC 284
Diana Deleanu

9. BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ (BPOC) 288
Nicoleta Ștefania Motoc

10. CORDUL PULMONAR CRONIC 313
Bianca Gergely Domokoș Hâncu

11. BRONȘIECTAZIILE 322
Ruxandra-Mioara Râjnoveanu

12. SUPURAȚIILE PULMONARE. PNEUMONII NECROTIZANTE. ABCESUL PULMONAR 333
Ana Florica Chiș

13. MICOZELE RESPIRATORII 343
Adriana Părău

14. CHISTUL HIDATIC PULMONAR 370
Diana Laura Moldovan

15. MICOBACTERIOZE NETUBERCULOASE 375
Ruxandra-Mioara Râjnoveanu

16. FIBROZA CHISTICĂ 381
Sorin C. Man

17. INSUFICIENȚA RESPIRATORIE 396
Nicoleta Ștefania Motoc

18. SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ 410
Daniela Ionescu

19. TULBURĂRILE RESPIRATORII ÎN TIMPUL SOMNULUI 418
Doina Adina Todea

20. VENTILAȚIA NON INVAZIVĂ ÎN PNEUMOLOGIE 447
Anca Maierean, Doina Adina Todea

21. SARCOIDOZA PULMONARĂ 475
Ruxandra-Mioara Râjnoveanu

22. ALGORITM DE DIAGNOSTIC ÎN BOLILE INTERSTIȚIALE PULMONARE 487
Milena Adina Man, Sergiu Lucaciu

23. ALVEOLITA ALERGICĂ EXTRINSECĂ 500
Diana Deleanu

24. BOLI OCUPAȚIONALE ȘI DE MEDIU 503
Armand Râjnoveanu, Andreea-Iulia Socaciu, Maria Bârsan

25. BOLILE PLEUREI 521
Cosmina Magdău

26. TUMORI TORACICE 552
Andrei Leșan

27. MANIFESTĂRILE PULMONARE ÎN COLAGENOZE 584
Iulia Szabo, Simona Rednic

28. MANIFESTĂRILE PULMONARE ALE VASCULITELOR SISTEMICE 612
Cristina Pamfil, Simona Rednic

29. PLĂMÂNUL ÎN BOLILE HEMATOLOGICE 627
Anca Bojan

30. AFECTAREA PULMONARĂ ÎN BOLILE RENALE 638
Ina Kacso

31. IMUNODEFICIENȚELE PRIMARE ȘI SECUNDARE 642
Diana Deleanu

32. TABAGISMUL CRONIC 647
Nicoleta Ștefania Motoc

33. INFECȚIA CU VIRUSUL SARS-CoV2 668
Mihaela Lupșe

34. EDEMUL PULMONAR ACUT CARDIOGEN 688
Dumitru Zdrenghea, Dana Pop

35. EMBOLIA PULMONARĂ ACUTĂ 698
Dana Pop, Dumitru Zdrenghea

36. HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ 710
Gabriel Gușetu

37. MALFORMAȚIILE ARTERIO-VENOASE PULMONARE (MAVP) 719
Horațiu Comșa, Dana Pop

38. OBEZITATEA ȘI PATOLOGIA RESPIRATORIE 722
Teodora-Gabriela Alexescu, Vasile Negrean, Doina Adina Todea

39. INTERVENȚII NUTRIȚIONALE ÎN PATOLOGIA RESPIRATORIE 739
Georgeta Inceu, Gabriela Roman

40. ROLUL CHIRURGIEI BARIATRICE ÎN TRATAMENTUL OBEZITĂȚII 747
George Călin Dindelegan, Ciprian Cucoreanu

41. PATOLOGIA MEDIASTINALĂ 758
Carmen Monica Pop

42. RECUPERAREA MEDICALĂ ȘI BALNEOCLIMATOTERAPIA ÎN AFECȚIUNILE RESPIRATORII 780
Gabriela Dogaru

43. REABILITAREA RESPIRATORIE – POST INFECȚIE CU VIRUSUL SARS-CoV2 805
Maria-Victoria Ruța

44. ÎNGRIJIRILE PALIATIVE LA PACIENȚII CU BOLI RESPIRATORII 815
Ruxandra-Mioara Râjnoveanu

Cuvânt înainte

Volumul *Tratat de pneumologie*, elaborat sub coordonarea doamnei profesor dr. Doina Adina Todea, este o realizare remarcabilă a unui colectiv de 51 autori, din 18 specialități medicale, care împreună explorează fascinanta lume a pneumologiei și a patologiilor asociate și intricate.

Lucrarea dorește să furnizeze cititorului o vedere de ansamblu asupra specialității de pneumologie, începând cu reperele anatomice, fiziologice și fiziopatologice și continuând gradual cu patologiile specifice respiratorii și cele înrudite, astfel încât să ofere o imagine complexă a medicinei respiratorii și a semnificației acesteia în domeniul asistenței medicale.

Studiul integrat al pneumologiei cuprinde o mare varietate de discipline, începând cu anatomia, fiziologia, fiziopatologia, farmacologia și imunologia aparatului respirator. Este un domeniu care evoluează în permanență, fiind modelat continuu de descoperirile științifice și avansul tehnologiei în domeniu. Ca profesioniști ai sănătății, este datoria noastră să asimilăm în practica medicală ultimele progrese terapeutice, astfel încât să putem oferi pacienților noștri cea mai bună îngrijire posibilă. În lucrarea de față sunt abordate de la bolile cele mai comune care afectează milioane de pacienți pe tot globul, cum sunt astmul bronșic, bolile obstructive pulmonare sau pneumoniile, până la patologia mai rară și complexă, explorările funcționale necesare și opțiunile terapeutice cele mai actuale pentru fiecare patologie în parte.

Abordarea este comprehensivă și integrată, multidisciplinară, cu participarea unui larg colectiv de autori, clinicieni din specialitatea pneumologie, dar și din specialitățile cu patologie intricată: medicină internă, cardiologie, diabet, nefrologie, hematologie, medicină ocupațională, pediatrie, imunologie, oncologie, reumatologie, recuperare, boli infecțioase, nefrologie, medicină paliativă, chirurgie generală, ATI, radiologie și medicină nucleară.

Tratatul se adresează atât medicilor specialiști cât și celor aflați la început de carieră, medicii rezidenți sau chiar studenții care doresc să aprofundeze cunoștințele de medicină a aparatului respirator. După parcurgerea cărții, cititorul va fi convins de importanța abordării multidisciplinare în patologia respiratorie, precum și de necesitatea colaborării interdisciplinare între pneumologi și alți specialiști, de necesitatea muncii în echipe interdisciplinare, eforturile conjugate ale acesteia fiind necesare pentru un diagnostic acurat, un tratament eficient și în final, pentru rezultate optime ale actului terapeutic.

O importanță aparte în tratat este acordată rolului prevenției și al educației pacientului în reducerea incidenței și a poverii bolilor respiratorii. Promovarea unui stil de viață sănătos, a reducerii poluării și a noxelor profesionale sunt componente esențiale ale unei abordări medicale moderne și comprehensive.

La final, doresc să felicit întreg colectivul de autori pentru remarcabilul efort de echipă din care a rezultat o lucrare valoroasă, care pentru colegii noștri din diferite specialități este un instrument util, valoros și foarte plăcut de citit.

Prof. dr. Anca Dana Buzoianu
Medic primar farmacologie clinică, Medic primar pediatrie
Rector Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca

*

* *

Un nou tratat de pneumologie se conturează la orizont. Este *Tratatul de pneumologie* care se adresează tinerilor specialişti pneumologi şi nu numai şi care este scos de Editura Medicală Universitară „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca în 2023 fiind elaborat sub redacţia D-nei Profesor Doina Adina Todea. El a antrenat o colaborare multidisciplinară cu o multitudine de colegi de marcă reprezentând Universitatea de Medicină şi Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj Napoca, dar şi lideri de opinie şi demni reprezentanţi ai medicinii clujene.

Sigur că se naşte întrebarea de ce avem nevoie de acest tratat. Există o multitudine de posibile răspunsuri care relevă importanţa unei noi apariţii editoriale în acest domeniu profesional. În primul rând pneumologia românească a înlocuit relativ repede ancestrala şi longeviva ftiziologie. În al doilea rând aceeaşi pneumologie românească a încercat să recupereze în ritm galopant minusurile înregistrate la capitolul actualizări în domeniile de referinţă ale acestei specialităţi. În acelaşi timp partitura pregătirii în specialitate, motivată şi de interesul crescut la rezidenţiat pentru alegerea acestei profesii s-a extins teribil cu apariţia de capitole de supraspecializare importante precum : astmologia, fibrozele pulmonare, somnologia, interfeţele de ventilaţie non invazivă, de intervenţii minim invazive, de imagistică, etc. Dinamica noutăţilor în acest domeniu este un alt motor pentru a scrie şi a actualiza informaţia mai ales că cel puţin 120 de boli respiratorii au din ce în ce mai bine definite algoritmurile de diagnostic şi de terapie.

În acest peisaj bibliografic, informativ se va înscrie şi acest tratat care are toate ingredientele pentru o lectură instructivă şi utilă dar şi pentru crearea unei baze puternice, asiguratoare de cunoştine pentru practicianul avid de cunoaştere.

Am remarcat o listă de 58 de capitole compartimentate aşa cum era firesc într-un calup de metode moderne de diagnostic în bolile pleuro-pulmonare, fără a se uita şi contribuţiile laboratoarelor de biochimie, de anatomopatologie, explorări funcţionale, bronhoscopie dar şi unele mai rar atacate în tratatele de specialitate precum: testele de efort, scintigrafia, ecografia toracică, la care se adaugă şi altele cu valenţe practice. Pentru capitolele de afecţiuni respiratorii abordarea se desfăşoară în mod firesc, debutând cu date de fiziologie şi anatomie, de anamneză, de simptomatologie respiratorie pentru a ateriza apoi în zona bolilor prevalente cronice sau acute în ordinea presiunii pe care o pun pe medicul practician. Este un manual care poate fi lecturat cu facilitate şi care relevă avantajele colaborării cu alte specialităţi precum: cardiologie, radiologie, alergologie, diabetologie, ATI, chirurgie, etc.

Nu în ultimul rând aş dori să menţionez importanţa pentru clinician a acestei apariţii unde munca mai puţin vizibilă, de subsol, este punctată şi prin mulţumiri adresate echipei de rezidenţi antrenată în finalizarea acestui tratat.

Acad. Prof. dr. Florin Dumitru Mihălţan
Medic primar pneumologie

*

* *

Pneumologia este o specialitate care s-a dezvoltat rapid în ultimii ani, iar importanța ei în practica medicală a fost confirmată din nou, recent, prin eforturile medicilor pneumologi în contextul pandemiei COVID.

Am ajuns astfel în situația în care este puțin probabil să mai fie cineva care să știe totul despre pneumologie, și de aici nevoia de a avea într-o singură lucrare un tratat complet cu autori multiplii, care să acopere în detaliu practica clinică bazată pe dovezi.

Tratatul de pneumologie al colectivului de la Cluj sub coordonarea D-nei Prof. Doina Adina Todea, beneficiază de autori cu interes pentru cercetarea medicală, cu publicații în reviste de specialitate și reușește cu succes să adune în același loc cele mai importante informații pentru practica clinică curentă.

Internetul face ca din ce în ce mai mulți studenți să pună sub semnul întrebării necesitatea de a mai scrie și citi tratate, acum, astăzi, în condițiile în care există o cantitate impresionantă de informații clinice care se schimbă rapid.

Însă capacitatea de a înțelege medicina, de a analiza modul în care se ajunge la un diagnostic corect și cum se alege un anumit tratament, nu poate fi asigurată decât învățând de pe un tratat.

Unele din afecțiuni, din procedurile de diagnostic și metode de tratament sunt absolut noi, iar cititorul poate să fie astfel inspirat și de posibilitatea unor noi proiecte de cercetare.

Acest tratat de Pneumologie asigură înțelegerea completă a mecanismelor patologice și ale principiilor de tratament și este astfel un instrument util, nu doar pentru medicii care au de susținut examenul de specialitate, dar și pentru medicii consacrați, pe care îi ajută la standardizarea și creșterea calității actului medical.

Dr. Tudor Toma
Medic Pneumolog
Fellow of the Royal College of Physicians, Londra, Marea Britanie

*

* *

Fiind eu însămi sensibilă pulmonar, din pricina unei bronșite cronice și a felului în care mă îmbolnăvesc degrabă – dacă stau puțin descoperită în bătaia vântului, am concentrat în imaginea plămânilor, din copilărie și până acum (iar lucrul acesta va rămâne valabil până la bătrânețe), structura unui organ care trebuie prezervat și îngrijit în mod aparte. Am văzut întotdeauna în sănătatea plămânilor o formă de bunăstare cosmică de fapt (sau cel puțin microcosmică), așa cum am văzut în justiție o formă de plămân și de sănătate (morală) respiratorie a unei țări. Justiția este plămânul unui popor. Dacă plămânul acesta se îmbolnăvește, respirația poporului respectiv devine viciată. Iată cum și de ce plămânul a primit pentru mine și conotații morale. Am investit în imaginea plămânilor imaginea unui fel de a rezista în viață, de a face față necazurilor, de a respira în voie, liber, de a supraviețui.

Dicționarul român de sinonime pentru verbul a rezista este destul de bogat: a ține piept, a face față, a se ține tare, a sta pe poziții; și ar mai fi variantele simple, clare și sobre: a se opune, a se împotrivi, a nu ceda, a nu se lăsa învins, a se menține; plus variantele colaterale: a dura, a persista, a dăinui. Plămânii fac parte, metaforic ori nemetaforic (realist adică și concret) dintr-un fel de a rezista cu tendință. Plămânii fac parte dintr-o percepție cumva vegetală asupra organismului uman: așa cum funcționează plămânii în corp, dacă sunt sănătoși, tot astfel funcționează o pădure virgină, iar dacă nu sunt sănătoși, replica vegetală este o pădure arsă, devastată de intemperii.

Plămânii pot fi inclusiv o metaforă didactică, pedagogică, de transmitere a unei respirații academice, de la profesori la studenți, de la cei care știu și transmit meșteșugul medical la cei care învață. Astfel înțeleg și acest *Tratat de pneumologie*, ramificat și răsfirat în varii cercetări, prin intermediul a diverse studii de caz.

Împreună, cei peste cincizeci de autori, coordonați de D-na Profesor Doina Adina Todea, alcătuiesc un plămân academic medical, foarte util pentru cei care învață să îi vindece pe cei care vor să respire mai curat, mai sănătos. Trăim vremuri în care boala (generic vorbind) a devenit recurentă, iar pandemiile bântuie, tensionând realitatea corporală, dar și pe cea sufletească și psihică. De aceea, un tratat de pneumologie, acum, are sensul unei propuneri de vindecare (colectivă) ca o demonstrație că inteligența, talentul medical și dedicația umană nu sunt în zadar, ci au o miză existențială și totodată cognitivă.

Prof. dr. Ruxandra Cesereanu
Facultatea de Litere, Universitatea Babeș-Bolyai

*

* *

Tratatul de pneumologie a fost scris din dorința de a veni în sprijinul medicilor practicieni din specialitatea noastră de pneumologie, dar și din alte specialități medicale. Actualitatea informațiilor constituie un avantaj pentru pregătirea studenților și a medicilor rezidenți, dar și pentru practica de zi cu zi a medicilor specialiști, indiferent de specializare.

Tratatul are un caracter interdisciplinar, la realizarea acestuia contribuind peste 50 de medici și cadre didactice din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, cu diverse arii de expertiză – pneumologie, cardiologie, epidemiologie, boli infecțioase, terapie intensivă, medicină de laborator, radiologie și imagistică medicală, pediatrie, chirurgie, fiziokinetoterapie și recuperare medicală, etc. Aceștia au realizat o revizuire a conceptelor din domeniul patologiei respiratorii, cu descrierea pe larg a fiecărei afecțiuni din acest domeniu.

Acest tratat cuprinde informații necesare atât în diagnosticul diferitelor patologii bronhopulmonare, cât și în tratamentul acestora. Distribuția celor 58 de capitole s-a realizat în două părți, una generală, în care sunt expuse metodele de diagnostic în bolile pleuro-pulmonare, și o a doua parte specială, unde sunt prezentate, pe rând, anatomia și fiziopatologia aparatului respirator, semnele și simptomatologia respiratorie, trecându-se la detalierea patologiei pleuro-pulmonare, precum și corelația plămânului cu diverse alte afecțiuni ale organismului.

Complexitatea patologiilor expuse este ilustrată în mod clar și concis, textul fiind completat cu imagini, figuri și tabele, pentru a facilita înțelegerea materialului.

Nu în ultimul rând aș dori să mulțumesc tuturor colegilor specialiști, dar și tinerilor rezidenți, pentru disponibilitate și implicare în apariția acestui manuscris, cu atât mai mult cu cât acest tratat a fost scris în vremuri tulburi de pandemie, perioada în care cu toții ne-am adaptat la noile condiții!

Prof. dr. Doina Adina Todea
Medic primar pneumologie
Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

PARTEA GENERALĂ

METODE DE DIAGNOSTIC ÎN BOLILE PLEURO-PULMONARE

1

TESTE DE SÂNGE ȘI SEROLOGICE RELEVANTE ÎN PNEUMOLOGIE

Lăcrămioara Toma

Exploarea prin teste de laborator a patologiei bronhopulmonare, vizează atât evaluarea generală a starii de sănătate precum și statusul aparatului respirator, pornind de la teste sanguine uzuale, la teste de laborator specifice.

1. Teste generale

1.1. Hemoleucograma oferă o valoare orientativă în cadrul patologiei respiratorii, evidențiind variația uneia sau mai multor linii celulare sanguine, cât și variația procentuală în cadrul seriei leucocitare (tabel 1.1).

1.2. Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), permite evaluarea sindromului inflamator cu o specificitate de peste 95% la un prag de 30 mm/h, în timp ce sensibilitatea tehnicii este mediocră, chiar la un prag de 20 mm/h. Deși VSH este un bun marker în supravegherea evoluției bolilor inflamatorii, ea poate regresa lent (2-4 săptămâni) în unele procese infecțioase sau se poate normaliza sub tratament cu corticoizi, deși persistă proteinele de inflamație.

1.3. Fibrinogenul, reactant de fază acută, este utilizat pentru a monitoriza intensitatea inflamației. Valori mari se înregistrează în infecțiile bacteriene, în timp ce în infecțiile virale creșterea este moderată. O valoare mică, asociată cu creșteri moderate ale timpului Quick (TQ) și a timpului parțial de tromboplastină activată (APTT), precum și cu un status fibrinolitic crecut (d-dimerii crescuți), sugerează un consum al fibrinogenului în cadrul unei coagulari intravasculare diseminate (CID).

1.4. Coagulograma (Timpul Quick, APTT) este un test de rutină, efectuat în cadrul patologiei respiratorii cu răsunet asupra statusului protrombotic al organismului (infecție virala - SARS-CoV-2, tromb-embolism pulmonar – TEP).

1.5. D-dimerii, produși de degradare ai fibrinei, constituie un marker sensibil pentru monitorizarea infecției cu SARS-CoV-2. De asemenea, testul are valoare predictivă negativă pentru CID și TEP, în sensul că o valoare normală, exclude prezența acestora.

1.6. Teste biochimice

1.6.1. Proteina C reactivă (PCR) este un reactant de fază acută, utilizat pentru a monitoriza inflamația. Este un marker evolutiv mai sensibil în bolile inflamatorii cronice, comparativ cu VSH.

1.6.2. Procalcitonina, precursor al hormonului calcitonina, constituie un biomarker util în diagnosticul infecțiilor bacteriene sau sepsis, făcând diferențierea între pneumoniile bacteriene și cele

Tabel 1.1. Variația parametrilor hemoleucogramei în cadrul patologiei respiratorii

PARAMETRII		↗	↘
LEUCOCITE	Formula leucocitară	infecții bacteriene, virale – CMV, VEB, neoplazii	infecții virale - SARS-CoV-2
		NEUTROFILE	
		AB, BPOC, fibroza pulmonară, pneumonii bacteriene – Streptococcus pneumoniae, Staphilococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae	—
		LIMFOCITE	
		infectii virale – CMV, VEB, tuberculoză	infecții virale – SARS-CoV-2
		EOZINOFILE	
		AB, pneumonia eozinofilică acută, BPOC, aspergiloza pulmonară	—
		MONOCITE	
		infectii virale, tuberculoză	—
HEMOGLOBINA		poliglobulie secundară hipoxemiei	anemie feriprivă - hemoptizie, anemie cronică simplă – infecții, neoplazii
TROMBOCITE		trombocitoză reactivă, anemie feriprivă secundară hemoptiziei	infecții virale - SARS-CoV-2

virale. Infecțiile bacteriene limitate, infecțiile banale și bolile inflamatorii cronice nu se însoțesc de creșterea procalcitoninei.

1.6.3. Explorarea de rutină a metabolismului ***fierului: sideremia și feritina*** *(fracțiunea solubilă a fierului de depozit)*, permite stabilirea diagnosticului diferențial în cadrul anemiilor microcitare hiposideremice (fig. 1.1) sau furnizează date complementare pentru diagnosticarea unei hemosideroze pulmonare.

1.6.4. Exploarea hepatică vizează evidențierea unui posibil sindrom de hepatocitoliză și/sau colestază (***ASAT, ALAT, LDH, GGT, fosfataza alcalină, bilirubina totală și directă***), apărute în cadrul anumitor afecțiuni virale cu afectare pulmonară (CMV, VEB, SARS-CoV-2).

1.7. Gazometria sanguină constituie o examinare de rutină în cadrul patologiei respiratorii, și implică măsurarea directă din sângele arterial a pH-ului sanguin, precum și a $paCO_2$ si paO_2. Menținerea unui pH adecvat implică atât intervenția unor sistemelor tampon sanguine, cât și a unor mecanisme fizico-chimice realizate prin intervenția specifică a anumitor organe, cum ar fi plămânul, ficatul, rinichiul, aparatul digestiv si pielea.

Simplificând utilizarea datelor de laborator din cadrul acestei examinări, orice variație a pH- ului sub valorarea de 7,35, definește ***acidoza***, iar creșterea acestuia peste valoarea de 7,45, definește ***alcaloza***.

Stabilirea ***disfuncției primare*** (repiratorie sau metabolică) este dată de *sensul de variație al pH-ului și al* $paCO_2$. Astfel, modificarea celor doi parametri în *sensuri diferite*, este sugestivă pentru o *cauză respiratorie*.

• În cadrul unei ***disfuncții primare compensate***, variația $paCO_2$ (valori referință femei 32- 45 mmol/L, barbați 35-48 mmol/L) și a HCO_3 (valori referință 21-26 mmol/L) va fi în același sens. Atunci când *creșterea* HCO_3 este *secundară* creșterii $paCO_2$, vorbim de o ***acidoză respiratorie***. În sens contrar, când *scăderea* HCO_3 este *secundară* scăderii $paCO_2$, vorbim de o ***alcaloză respiratorie***. La polul opus,

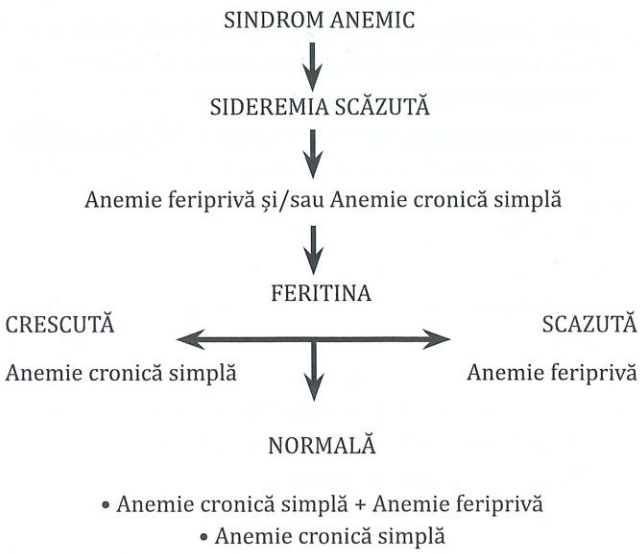


Fig.1.1. Algoritm diagnostic propus pentru anemia microcitară hiposideremică

o *modificare inițială a* HCO_3 (în sensul scăderii sau creșterii) urmată de variația în același sens a $paCO_2$, caracterizează o ***alcaloză metabolică***, respectiv de o ***acidoză metabolică***.

• Atunci însă, când sensul de variație al celor doi parametri (HCO_3, $paCO_2$) este diferit, vorbim de o ***disfuncție mixtă***.

Fără a intra în detaliile explorării echilibrului acidobazic, propunem o abordare simplistă a acestuia, prin prisma variației celor doi parametri: HCO_3, respectiv $paCO_2$, în condițiile unui pH acid sau bazic (tabel 1.2). Astfel, o terapie adecvată, implică stabilirea corectă a cauzei (metabolică sau respiratorie) modificarilor echilibrului acido-bazic, a tipului disfuncției (primară compensată sau mixtă) precum și asocierea datelor de laborator, contextului clinic existent.

2. Teste specifice

2.1. Teste care vizează evidențierea unei inflamații granulomatoase

2.1.1. Angiotensin convertaza (ACE) (valori de referință 12-68 U/L), a fost propusă ca parametru util în diagnosticul sarcoidozei, boală granulomatoasă sistemică care afectează în mod obișnuit plămânul. În sarcoidoză se pare că ACE este produsă de celulele epitelioide și macrofagele formațiunilor granulomatoase. Pacienții cu tuberculoză activă sau limfom Hodgkin (pot genera modificări radiologice similare sarcoidozei), nu prezintă valori ACE crescute, element important pentru diagnosticul diferențial. Având în vedere însă că sensibilitatea metodei este de 41,4% iar specificitatea de 94,4%

Tabel 1.2. Algoritm diagnostic propus pentru explorarea echilibrul acidobazic

Asociat: ↘K, Ca, PO4, Mg
Cauze: pierdere acizi, depleție volemică, diuretice, administrare baze exogene

ALCALOZĂ ACIDOZĂ
METABOLICĂ

• **$\underline{HCO_3}$ + pCO_2**

(modificate în același sens → disfuncție primară compensată

Gaura anionică: Na – ($Cl+HCO_3$)

↑ **Cauze:** acidoaza lactică, cetoacidoza, IR, toxine (metanol, etanglicol)

hipoproteinemie ↓ **v.n. Cauze:** diaree, fistulă pacreatică, acidoză tubulară renală, substanțe acidifiante (MgSO4), ureterosigmoidostomie

Cauze: polipnee (inclusiv de altitudine, droguri (salicilați, analeptice respiratorii), progesteron, adrenalină, stări hipermetabolice (febră, efort, tireotoxicoză), leziuni SNC (TTC, meningită, encefalită), afecțiuni interstițiale pulmonare, iatrogen

• **$\underline{paCO_2}$ + HCO_3**

(modificate în același sens → disfuncție primară compensată

ALCALOZĂ ACIDOZĂ
RESPIRATORIE

Cauze: BPOC, AB, EPA, ARDS, pneumonie, obstrucție de căi respiratorii superioare – corp străin, laringospasm, droguri, leziuni SNC, cifoscolioză, obezitate marcată, miastenie, poliomelită, Guillain Barre, miopatii, leziuni medulare

• **HCO_3 + pCO_2** (modificate în sensuri diferite → disfuncție mixtă)

un nivel normal al angiotensin convertazei nu poate fi folosit ca diagnostic de excludere al sarcoidozei. Din această cauză se preferă teste mai invazive, un nivel ridicat al ACE fiind folosit pentru orientarea diagnostică doar la pacienții cu adenopatie clasică bilaterală care nu doresc sau au contraindicații pentru efectuarea unei bronhoscopii.

Nivelul ACE reflectă severitatea sarcoidozei, fiind corelat cu stadiul bolii, deci aceasta poate fi folosită ca marker evolutiv. Trebuie ținut cont însă, că pe măsură ce boala progresează spre fibroză, activitatea ACE scade. De asemenea valorile ACE reflectă activitatea bolii, la pacienții aflați în remisiune sub corticoterapie înregistrându-se scăderi dramatice ale ACE.

2.1.2. Qantiferonul este un test de măsurare cantitivă a interferonului gama (IFN-γ), ciotokina considerată marker specific al imunității mediate celular.

Principiul metodei constă în faptul că celulele T sensibilizate anterior la antigenele micobacteriene, produc niveluri înalte de INF-γ când are loc o nouă expunere la antigenele micobacteriene. Acest test utilizeaza proteine micobacteriene: ESAT6 si CFP10, antigene care nu se găsesc în vaccinul BCG (denumirea provine de la bacilul Calmette–Guérin) sau la speciile de micobacterii atipice, nontuberculoase, excepție făcând M.kansasii, M. szulgai și M.marinum. Pacienții infectați cu microorganismele complexului M. tuberculosis (M. tuberculosis, M.bovis, M. africanum, M. microti, M. canetti), au în sânge limfocite care recunosc aceste antigene micobacteriene, procesul de recunoastere fiind urmat de secreția de IFN-γ. Astfel, testul Quantiferon poate diferenția infecția cu *M. tuberculosis* de reacțiile postvaccinale BCG, fără a putea face însă diferența între formele active și cele latente de tuberculoză.

Acest test, este similar cu testul la tuberculina (IDR), cu deosebire că stimularea limfocitelor de către antigenele specifice are loc în tubul de flebotomie și nu intradermic. Specificitatea redusă a IDR, recomandă testul Quantiferon pentru pentru contacții pacienților cu forme contagioase de TBC, screening-ul persoanelor cu risc crescut: personalul din unități sanitare și instituții de îngrijire, persoane provenite din medii cu igienă deficitară. Testul are aplicabilitate în diagnosticarea tuberculozei latente, pentru formele de tuberculoză activă, examenul bacteriologic rămânând gold standardul diagnostic.

Tehnica. Testul utilizeaza trei tuburi de reacție, unul reprezentând controlul negativ, conținând doar sângele pacientului, unul proba pacientului cu adaos de antigene micobacteriene, și cel de-al treilea tub, conține sângele pacientului cu adaosul unui mitogen (stimuleaza sinteza IFN-γ), și este considerat controlul pozitiv. Dupa incubarea celor trei tuburi, se masoară nivelul IFN-γ din plasma obținută după centrifugare. Interpetarea va fi făcută în funcție de rezultatul înregistrat în cele trei tuburi de reacție. *Rezultatul* este exprimat calitativ sub forma *POZITIV, NEGATIV* sau *NEDETERMINAT*.

Rezultate fals negative se pot datora stadiului infecției (de exemplu, recoltarea probei înainte de dezvoltarea răspunsului imun celular) sau unor afecțiuni asociate care afectează imunitatea.

2.2. Alfa 1 antitripsina (α1 AT) este o proteina de faza acută cu sinteză hepatică,inhibitor al serin proteazelor leucocitare, în special al elastazei. Un nivel insuficient al α1 AT, face parenchimul pulmonar vulnerabil la acțiunea elastazei granulocitare, consecința constând în distrugerea matricei tisulare invecinate procesului inflamator, ducând în final la întreținerea unui proces inflamator cronic. Valorile de referință sunt cuprinse între 20-40 mg/dl.

Aproximativ 95% din deficitele de α1 AT (tip ZZ, homozigot) sunt reponsabile de cazurile de emfizem pulmonar, respectiv de 2% din cazurile de emfizem pulmonar. Deficitul heterozigot, reflectă o predispozitie spre afacțiuni pulmonare, fără a avea aceeași pondere cauzală ca și deficitul homozigot.

Dat fiind ca aceasta proteina este sintetizată la nivel hepatic, nivele reduse de α1 AT sunt asociate și unor boli hepatice precum colestaza, ciroza, hepatocarcinom.

2.3. Teste serologice constau în evidențierea anticorpilor, produși ca urmare a stimulării antigenice în cadrul unor infecții virale sau bacteriene.

- infecții virale: VRS, adenovirus, v. influenzae A si B, parainfluenzae 1-3, CMV, VEB, SARS-CoV-2
- infecții bacteriene: Mycoplasma pneumoniae, Legionella spp., Chlamydia pneumoniae, Coxiella Burnetti

2.4. Evidențierea autoanticorpilor apăruți în cadrul unor boli autoimune cu afectare pulmonară, contribuie la instituirea unei terapii adecvate bolii de bază (tabel 1.3).

Tabel 1.3. AAN, aspect la imunofluorescență și autoanticorpii corespunzători în boli autoimune

Aspect AAN		Anticorpi	Patologie
nuclear	Omogen	ADN ds	LES
	pătat	U1-RNP	boala mixtă de țesut conjunctiv
		Ro/SSA/La/SSB	Sindrom Sjogren
		SmD	LES
		Mi-2	dermatomiozita
	centromeric	CENP-B	scelroza sistemică
	nucelolar	ARN polimeraza III, Topoizomeraza I (SCL 70)	scelroza sistemică
		Pm/scL75/100	overlap syndrome
citoplasmatic		ARN sintetaza (Jo-1, PL-7, PL-12)	sindrom antisintetază/ miozita

2.5. Biopsia lichidă este o alternativă viabilă a testării din țesut, testând mutațiile de tipul EGFR (receptorul factorului de creștere epidermal), ALK (kinaza limfomului anaplazic), T790M, din plasmă sau ser, la nivelul ADN-ului circulant tumoral, apărute în cadrul carcinomului pulmonar non-microcelular. Este o tehnică performantă care vizează instituirea unei terapii țintite. Metoda vizează atat detectarea mutațiilor apărute postterapeutic, monitorizând progresia bolii, cât și a posibilelor mutații existente înaintea instituirii terapiei oncologice. Un rezultat negativ nu exclude prezența acestor mutatii, fiind necesară efectuarea unei biopsii solide.

2.6. Biomarkeri plasmatici specifici fibrozei pulmonare idiopatice (FIP), aflați în studiu, ar putea face diferențierea fibrozei pulmonare idiopatice de alte afecțiuni pulmonare fibrozante, precum diferențierea dintre FIP stabilă și FIP progresivă.

Astfel, anumite metaloproteine matriceale - **MMP1 (colagenaza), MMP7 (matrilizina)** ar putea fi produse de celulelele epiteliale alveolare, ca răspuns la agresiunea tisulară sau poate la anumiți mediatori inflamatori și de stres oxidativ, și ar putea să constituie un indicator de remodelare al țesturilor. Conform acestui studiu, aceste metaloproteine matriceale, au fost găsite în concentrații mai mari, la pacienții cu FIP, față de pacienții cu alte boli pulmonare fibrozante cronice, inclusiv în bronhopenumonia pulmonară obstructivă (BPOC), sarcoidoză și pneumonia de hipersensiblilitate, atât la nivel plasmatic, cât și la nivelul lavajului bronhoalveolar. Pacienții cu pneumonia intersițială nespecifică (NSIP), nu au fost cuprinși în aceste studii.

Depunerea excesivă a matricei extracelulare, este centrală în patogeneza FIP. Colagenul, este o componentă majoră a matricei extracelulare. La persoanele sănătoase, există un echilibru între degradarea și sinteza colagenului și a altor proteine, acest echilibru fiind perturbat la persoanele cu fibroză. Peptide distincte sunt generate ca subproduse atît ale degradării colagenului, cât și ale sintezei acestuia. În timpul degradării colagenului, metaloproteaze specifice scindează fibrele de colagen, dezvăluind epitopi specifici, care sunt eliberați în circulație și pot fi detectați în sânge. Atât peptidele de sinteză cât și epitopii de scindare sunt eliberați în circulație și pot fi detectați în sânge. Anumite studii, au demonstrat că nivelurile serice ale **epitopilor de degradare ai colagenului, PRO-C3 și PRO-C6 (colagen de tip 3 și 6), precum și markerii de sinteză, C1M (colagentip 1, C3M (colagen de tip 3), C6M (colagen de tip 6)** se asociază cu progresia fibrozei pulmonare idiopatice. Astfel, markeri au fost mai mari la persoanele cu boală progresivă, comparativ cu cele ale persoanelor cu boală stabilă.

BIBLIOGRAFIE

1. Jinping Liu, Guoqiang Wang et al. Advanced Role of Neutrophils in Common Respiratory Diseases, Journal of Immunology research. Volume 2017, Article ID610278

2. Sung Woo Moon, Ah Young Leem, Ji-Hyun Lee, et al. Low serum lymphocyte level is associated with poor excercise capacity and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease, https://doi.org/10,1038/s41598-020-68670-3

3. Petar Canovic, Aleksandra Vranic, Sara Petrovic et al. Analisis of Clinical, Haematological and Biochemical parameters in Patiens with Infectious Mononucleosis, Serbian Journal of Experimental and Clinical research Volume 16 Issue 4

4. Ledford JG, Addison KJ, Foster MW et al. Eosinophi-Associated Lung Diseases. American Journal of respiratory Cell and Molecualr Biology Volume 51 Number5/November2014

5. Mathias Hensel, Lena Gradel, Alexander Kuts, MD, Sebastian Haubitza, MD et al. Peripherral monocytosis as a predicteive factor for adverse outcome in the emergency department. http://dx.doi.org/10,1097/MD,0000000000007404

6. L.Lee Hamm, Nazih Nakhoul, and Kathleen S. Hering-Smith. Acid-Base Homeostasis, Clin J Am Soc Nephrol.2015Dec7;10(12):2232-2242

7. Harald Mauch. Diagnosis of acute respiratory tract infections: serology and new methods, https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.1996.tb00186.x

8. Thomas Bahmer, Michaela Romagnoli, Francesco Girelli, Martin Clausse. The use of auto-antibody testing in the evaluation of interstițial lung disease ILD) – A practical approach for the pneumologist, http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2016.01,019

9. Yoonjung Kim, Saeam Shin, Kyung-A Lee. A comparative Study for detection of EGFR Mutations in Plasma Cell-Free DNA in Korean Clinical Diagnostic Laboratories, https://doi.org/10.1155/2018/7392419

10. Peter J Barnes. A blood test for lung fibrosis?, PloS Medicine. April 2008/Volume 5/Issue 4/ e98

11. Cucuianu M, Rus HG, Niculescu D, Vonica A. Biochimie Aplicatii Clinice, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1991. 97-99

12. Adriana Hriste, Gabriel Popescu, Cristiana Popescu, Răzvan Hristea. Interpretarea examanelor de laborator. Ghid practic, Diasfera, Bucuresti, 2001. 20-22

13. https://bioclinica.ro/analize/imunologie/quantiferonr-test-tb-gold-plus

14. Patompong Ungprasert, Eva E carmonas, Cynthia S. Crowson, MS, Eric L. Matesson, MD. Diagnostic Utility of Angiotensin Converting Enzyme in Sarcoidosis: A Poulation-Based Study, Lung.2016 February; 194(1):91-95. doi:10.1007/s00408-015-9826-3

15. Intan Samsudin, Samuel D Visikaran. Clinical Utility and masurement of Procalcitonin, Clin Biochem Rev 38(2)2017

16. Angiotensin convertaza (ACE). https://www.synevo.ro/shop/angiotensin-convertaza-ace/

17. Laboratory procedure manual.https://wwwn.cdc.gov/nchs/data/nhanes/2011-2012/labmethods/tuberculosis-tb_qft_met.pdf

18. Ioana Brudașcă, Anca Cristea. Ghid de laborator, Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, 2005

19. Anthony S. Tavill, Loutfi S. Aboussouan. Alpha1-Antitrypsin Deficiency, https://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/hepatology/alpha-antitrypsin-deficiency/

20. Ungprasert P, Carmona EM, Matteson EL. Diagnostic Utility of Angiotensin Converting Enzyme in Sarcoidosis: A Population-Based Study,https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4768304/

21. Organ LA, Duggan AMR, Oballa E, et al. Biomarkers of collagen synthesis predict progresion in the Profile idiopathic pulmonary fibrosis cohort, Organ et al. Respiratory Research (2019) 20:148

2

EXAMENUL CITOLOGIC ÎN PATOLOGIA BRONHOPULMONARĂ

Lăcrămioara Toma

Rolul examenului citologic în sfera bronhopulmonară constă în diagnosticarea afecțiunilor bronhopulmonare nonneoplazice (fig. 2.1, 2.2) și a celor neoplazice (fig. 2.3, 2.4, 2.5). De asemenea, examenul citologic permite stadializarea cancerului bronhopulmonar prin prelucrare diferită a specimenelor din diferite stații ganglionare, obținute prin puncția aspirativă transbronșică ghidată ecografic (EBUS-TBNA).

Limitele acestei examinări constau în faptul că stabilește diagnosticul de malignitate, fără a putea diferenția cancerul bronhopulmonar de tipuri histopatologice similare cu alt punct de plecare. Prin urmare, examenul citologic este un examen preliminar celui anatomopatologic, acesta din urma stabilind atât tipul histopatologic, cât și punctul de plecare al unui neoplasm, condiție necesară inițierii terapiei.

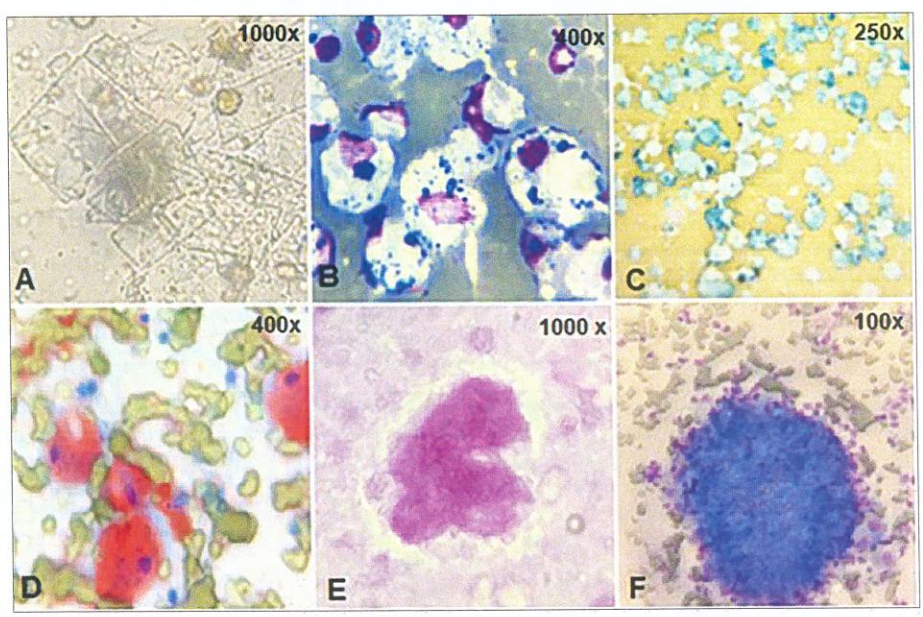


Fig.2.1. **A. Lichid pleural**: cristale de colesterol (pseudochilotorace); **B&C. LBA**: (sindrom hemoragic alveolar): macrofage încărcate cu hemosiderină - colorație MGG, colorație Perls; **D. LBA**: macrofage încărcate cu lipide (pneumonie lipoidică); **E. LBA**: colorație PAS (proteinoză alveolară); **F. specimen ganglionar – EBUS-TBNA**: granulom epitelioid nonnecrotic (sarcoidoză) colorație Oil Red O

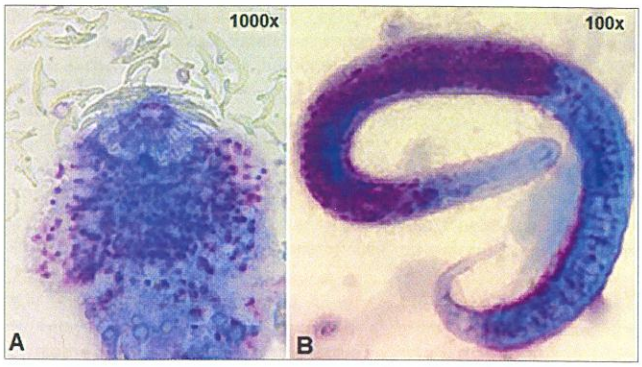


Fig.2.2. **A. Lichid pleural**: Tenia echinococcus-scolex, cârlige; **B. Aspirat bronşic**: Strongyloides stercoralis

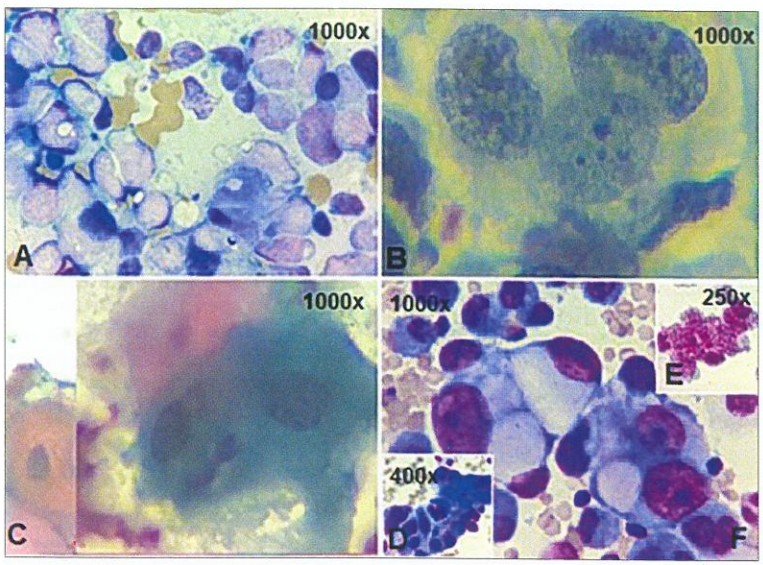


Fig.2.3. **A. Specimen ganglionar EBUS-TBNA**: carcinom neuroendocrin cu celule mici, coloraţie MGG; **B. Specimen ganglionar EBUS-TBNA**: carcinom neuroendocrin cu celule mari, coloraţie PAP; **C. Lichid pleural**: carcinoma scuamos, coloraţie PAP; **D. Amprenta pulmonară**: adenocarcinom, coloraţie MGG; **E&F. LBA**: adenocarcinom, coloraţie MGG (F), coloraţie PAS (E)

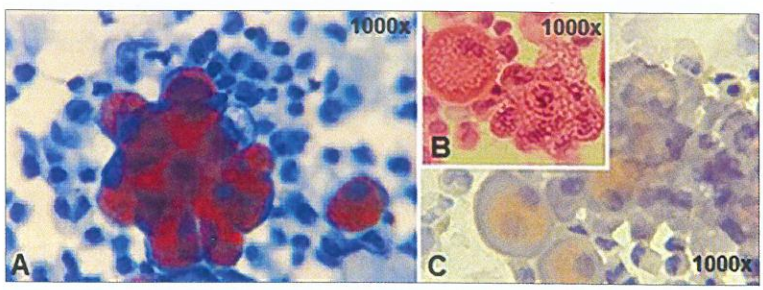


Fig.2.4. **A, B & C. Lichid pleural:** adenocarcinom (carcinoma pulmonar sebaceu), coloraţie Oil Red O (A), coloraţie HE (B), coloraţie Sudan III (C)

Alături de citologia convenţională, s-au dezvoltat **noi tehnici de citologie** pe baza lichidă.

Citologia pe bază lichidă (ThinPrep si SurePath), constă în metode automate de etalare a celulelor recoltate, prin care se obţin frotiuri cu un strat de celule uniform distribuite.

• Avantajul acestei metode constă în îndepartarea artefactelor, mucusului şi hematiilor, care pot să ridice dificultăţi de interpretare.

• Dezavantajele citologiei pe baza lichidă, constau în alocarea unui timp mai îndelungat prelucrarii, comparativ cu cel alocat citologiei convenţionale (superior însă examenului histopatologic), şi al unor costuri mai mari datorită echipamentului necesar.

Citologia convenţională reprezintă tehnica citologică clasică şi constă în etalarea manuală pe lamă a produsului patologic.

• **Avantajele** citologiei convenţionale, constau în faptul că este o metodă, simplă, rapidă, care implică costuri reduse. Astfel, diagnosticul este stabilit în timp util, variind de la examinarea on-site, realizată prin coloratii rapide, uzuale, efectuată intraoperator (intervenţii chirurgicale, EBUS-TBNA), la examinari mai specifice, care implică colorații speciale, acestea din urmă necesitând un timp mai îndelungat faţă de examinarea on-site.

• **Dezavantajul** tehnicii constă în lipsa de îndepartare a artefactelor (hematii, mucus, detritusuri celulare), motiv pentru care, rezultatele citologiei convenţionale, sunt inferioare celor obţinute prin citologia pe bază lichidă.

Recoltarea şi prelucrarea corectă a **produselor patologice** are o contribuţie crucială la obţinerea unui diagnostic citologic corect. Tipul produselor patologice diferă în funcţie de metoda de recoltare (tabel 2.1), iar sensibilitatea şi specificitatea fiecărei metode este diferită, fiecare metodă având propriile avantaje şi limite. În alegerea tipului de produs patololgic

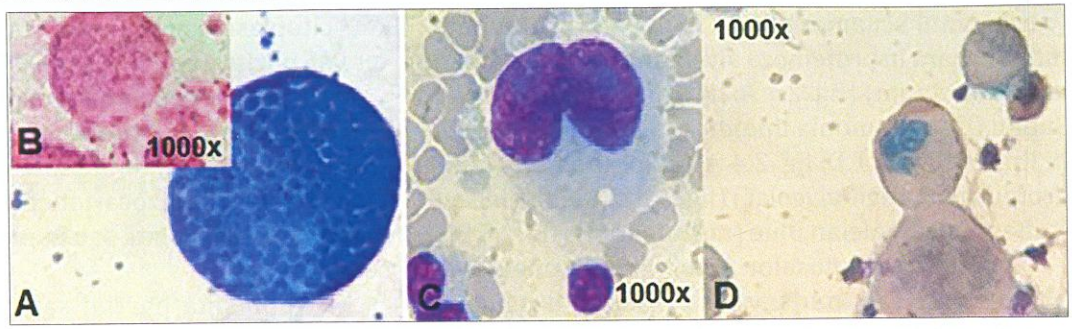


Fig.2.5. **A&B. Lichid pleural:** carcinom mamar ductal invaziv, colorație MGG(A), colorație HE (B); **C. Specimen ganglionar EBUS-TBNA:** Limfom Hodgkin, celule Reed Sternberg, colorație MGG; **D. Lichid pleural:** mezoteliom, colorație Alcian blue

se va ține cont de starea pacientului, precum și de localizarea leziunilor (tabel 2.2). Se va alege metoda cu invazivitate minimă, făcâundu-se raportarea la gradul de sensibiliatate al metodei.

Colorațiile utilizate în cadrul examenului citologic, diferă în funcție de etapa de examinare.

Astfel, colorațiile uzuale: May Grunwald Giemsa (fig. 2.1 B,F; fig. 2.2 A,B; fig. 2.3 A,D,E; fig. 2.5 A,C), Diff-Quik, hematoxilină eozină (fig. 2.5 B), furnizează un diagnostic preliminar rapid, care va orienta spre utilizarea unor colorații specifice, care vor aduce elemente de diagnostic mai exacte: Papanicolau (PAP)

Tabel 2.1. Tehnici de recoltare ale produselor patologice

Sputa	Bronhoscopie specimene bronhoscopice	Endoscopie ecoghidată - EUS, EBUS – TBNA	Puncție transtoracică	Mediastinoscopie	Toracotomie (intraoperator)
• spontană • indusă	• brosaj • aspirat bronșic • lavaj bronhoalveolar (LBA) • puncție aspirativă (FNA) transbronșică	• specimen intratumoral • specimen ganglionar	• specimen intratumoral	• specimen ganglionar	• specimen intratumoral (amprenta) • specimen ganglionar (amprenta)

Tabel 2.2. Eficacitatea tehnicilor de recoltare în funcție de localizarea leziunilor

Localizare	Tehnica eficientă
mucoasa, proximal	sputa, brosaj, aspirat bronșic
submucoasa, proximal	puncție aspirativă transbronsică, transtraheală
periferic, pleural	puncție aspirativă transtoracică, brosaj, LBA, lichid pleural
peribronșic/ tracheal/ carinar	puncție aspirativă transbronsică, transtraheală, puncție aspirativă transbronsică, transtresofagiană ecoghidată: EBUS, EUS
mediastinal	puncție aspirativă ecoghidată: EBUS, EBUS, mediastinoscopie
intrapulmonar	toracotomie (intraoperator) – amprentă pulmonară

(carcinomul scuamos) fig. 2.3 C), PAS (pozitivitate intercelulară în proteinoza alveolară, intracelulară în adenocarcinom) (fig. 2.1 A, fig. 2.3 E), Oil Red O sau Sudan III (pneumonia lipoidica, carcinoame bogate in lipide) (fig. 2.1 D, fig. 2.4 A), colorația Perls (sindromul hemoragic alveolar) (fig. 2.1 C), Ziehl-Nielsen (tuberculoza), Alcian Blue (mezoteliom) (fig. 2.5 D).

Aprecierea produselor patologice ca **specimene adecvate** sau **inadecvate**, se face pe baza unor criterii specifice fiecărui produs patologic, obținut prin diferite tehnici de recoltare și reduce incidența rezultatelor fals negative (tabel 2.3).

Tabel 2.3. Criterii de specimen adecvat

Produs patologic	Criterii de specimen adecvat
spută	prezența macrofage alveolare, în număr cât mai mare, absența sau un număr redus de celule epiteliale scuamoase
aspirat bronșic/brosaj	elemente de diagnostic (celule tumorale, agenti infecțioși), macrofage, celule epiteliale bronșice, absența sau numar redus de celule epiteliale scuamoase
LBA	prezența macrofagelor alveolare, absența sau prezența unui număr redus de celule epiteliale bronșice și scuamoase (<5%)
puncție aspirativă - specimen ganglionar	≥ 40 limfocite /camp (obiectiv de x40), ± celule maligne, macrofage, absența sau prezența în număr redus a elementelor de contaminare: celule epiteliale bronșice sau scuamoase
lichid pleural	produs omogen, fără coaguli

Caracterisiticile morfologice ale principalelor tipuri de carcinoame pulmonare nu sunt întotdeauna atât de evidente, varietatea lor fiind dată și de gradul de diferențiere al tumorii. Astfel, cele mai mari dificultăți de interpretare le ridică tumorile cu grad redus de diferențiere. Tumorile cu grad crescut de diferențiere, au trăsături relative comune în cadrul fiecărui tip histopatologic.

Adenocarcinom (fig. 2.3 D,E; fig. 2.4 A,B,C)

- celule de talie variabilă, de la dimensiuni medii la forme gigante
- în general mononucleate, cu nucleoli unici sau multipli, proeminenți, de talie variabilă, cu anizocarioză marcată
- dispoziție izolată sau în placarde tridimensionale (aspect morular)
- citoplasma poate prezenta vacuole avînd caracter PAS pozitiv (mucină) sau Oil Red O pozitiv (lipide)

Carcinom scuamos (fig. 2.3 C)

- celule de talie medie, mare
- în general mononucleate, cu nucleoli multipli, hipercromatici anizocariotice
- dispoziție izolată sau în placard (cu punți intercelulare)
- citoplasma parțial sau difuz cheratinizată (evidențiată la colorația PAP), cu arhitectură anormală, cu formare de perle
- unele celule pot să aibă aspect fusiform (fibră)
- fond necrotic

Carcinomul neuroendocrin cu celule mici (fig. 2.3 A)

- celule mononucleate de aproximativ 3ori mai mari decât limfocitele mici, mature
- aspect „nuclear molding" (mușuroi nuclear)
- raport nucleocitoplasmatic crescut, cromatina fin granulară, lipsită de nucleoli
- dispoziție izolată sau în placard
- necroza și mitozele sunt prezente

Carcinomul neuroendocrin cu celule mari (fig. 2.3 B)

- celule gigantice, mono sau multinucleate
- cu nuclei mari, având nucleoli proeminenți
- necroza și mitozele sunt comune

BIBLIOGRAFIE

1. Simon M, Pop B, Toma IL, et al. The use of EBUS-TBNA and ROSE in the diagnosis of lung cancer. Rom J Morphol Embryol 2017, 58 (1):79-87

2. Erozan YS, Ramzy I. Pulmonary Cytopathology, Essentisala in Cytopathology 6. Springer Scence +Bussines Media, LLC 2009; 1: 1-2

3. Linde J. Lung cancer Cytology Something Old, Something New, Am J Clin Pathol 2000: 114:169-171

4. Young JA. Techniques in pulmonary cytopathology, JClinic Pathol 1993; 46:589-595

5. Papanicolau Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice. Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the Examination of Cytologic Specimens Obtained from the respiratory tract, Diagnostic Cytopathology1999, vol 21, No 1

6. Choi SM, Lee AR, Choe JY, et al. Adequate Criteria of Rapid On - Site Evaluation for Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: A Simple Algorithm to Assess the Adequacy of ROSE, http: dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.06.08

7. Fan YB, Wang QS, Ye L, et al. Clinical Application of the Sure Path liquid-based Pap test in cytological screening of bronchial brushing for the diagnosis of lung cancer. Cytotechnology 92010)62:53-59 DOI 10.1007/s10616-010-9261-5

8. Kim S, Owens CL. Analysis of Thin Prep cytology in diannosis of small cell carcinoma of lung. Cancer Cytopathology/Volume 117, Issue 1

9. Nalwa A, Walia R, Singh V, et al. Comaparison of Conventional Smear and Liquid-based Cytology Preparation in Diagnosis of Lung cancer by Bronchail wash and transbrochial needle Aspiration. J Cytol. 2018 Apr-Jun; 35(2):94-98

10. Gong D, Chen T, Li Q, et al. Surepath Liquid-based cytology combined with conventional bronchial brushing smears in the daignosisi of primary and secondary pulmonary malignant tumors. Int J Clin Exp Pathol 2017;10(4):4115-4122

11. Şerbescu A. Examenul citologic în diagnosticului cancerului pulmonar. https://www.viata-medicala.ro/ars-medici/examenul-citologic-in-diagnosticul-cancerului-pulmonar-8830

3

DIAGNOSTICUL BACTERIOLOGIC, MICOLOGIC ȘI PARAZITOLOGIC ÎN PATOLOGIA PLEURO-PULMONARĂ

Diana Maria Luca, Andreea Melinda Jodal

Condiția microbiologică a tractului respirator

Etajul supraglotic găzduiește un număr mare de microorganisme aerobe si anaerobe, reunind peste 300 de specii repartizate în diferitele nișe anatomice (crevase gingivale, placă dentară, cripte amigdaliene, nazo-faringe, cavități nazale, etc.). Crevasele gingivale găzduiesc pana la 10^9 unități formatoare de colonii (UFC)/ mg de conținut, raportul fiind de 1/10 în favoarea bacteriilor anaerobe. Flora bucală/ salivară poate conține pana la 10^{10}–10^{12} UFC/ml. Subglotic, colonizarea cu microorganisme este minimă la persoanele sănătoase dar crește la pacienții cu boli cronice pulmonare sau la cei ce necesită intubare. Colonizarea se referă la acoperirea suprafeței mucoasei cu bacterii, în absența răspunsului inflamator local sau sistemic. Limita dintre patogen și nepatogen, dintre colonizare și oportunism, este extrem de labilă, neexistând practic o delimitare strictă. Colonizarea căilor aeriene superioare pare să fie prima etapă în dezvoltarea pneumoniei.

Dinamica acestor microorganisme depinde pe de o parte de starea de sănătate a pacientului și pe de altă parte de mediul înconjurător. O floră diferită poate fi observată la pacienții cu imunosupresie, diabet zaharat, alcoolism sau boli cronice pulmonare. Terapia antimicrobiană cu spectru larg sau expunerea prelungită la antibiotice induce disbioze importante favorizând colonizarea cu *Staphylococcus aureus,* bacili coliformi, pseudomonade și levuri. Frecvența colonizării cu *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* poate crește în rândul părinților care au copiii inscriși în creșe sau grădinițe.

Deși flora aerobă orofaringiană normală este reprezentată în principal de organisme Gram-pozitive, prevalența bacililor Gram-negativi și a pseudomonadelor crește semnificativ la pacienții vârstnici și la cei spitalizați pentru boli grave.

Spectrul etiologic al infecțiilor pleuro-pulmonare

Infecțiile respiratorii sunt una dintre cele mai frecvente cauze de morbiditate și mortalitate la nivel

mondial, rezistența bacteriană la medicamentele antimicrobiene disponibile în prezent împiedicând eforturile de gestionare a sepsisului cu punct de plecare pulmonar. Frecvența și diversitatea infecțiilor fungice grave cresc, persoanele imunocompromise fiind deosebit de vulnerabile la infecția cu mucegaiuri neobișnuite și drojdii care se găsesc adesea în mod natural în mediu.

Importanța determinării etiologiei precise a bolii respiratorii este justificată prin faptul că permite clinicianului să restrângă spectrul antibiotic, să reducă expunerea pacientului la posibilele efecte secundare și nu în ultimul rând să reducă apariția rezistenței la antibiotice.

Microorganismele ajung în tractul respirator inferior prin inhalare, aspirare sau prin torentul sanguin. Subiecții imunocompetenți sunt susceptibili la infecții generate de patogeni care posedă adezine (au rol de fixare pe receptorii specifici de la nivelul epiteliului respirator). Pacienții imunocompromiși, cei cu fibroză chistică sau cei cu infecții virale în trecutul apropiat, din cauza alterării mecanismelor de apărare, pot dezvolta infecții oportuniste (*Pneumocystis jirovecii* cauzatoare de pneumonie la pacienții cu SIDA).

În perioada copilăriei predomină infecțiile virale (virus sincițial respirator, paragripal) și cele bacteriene, secundare unei infecții respiratorii virale (de exemplu după rujeolă). La adult etiologiile bacteriene sunt mai frecvente decât cele virale, condiționate fiind de ocupație, contact cu anumite animale, călătorii în anumite zone geografice, alcoolism, etc. (tabel 3.1)

Recoltarea și transportul produselor patologice

Recoltarea este unul din punctele de întâlnire dintre clinică și laboratorul de microbiologie. Eroarea provenită dintr-o recoltare incorectă nu va putea fi îndepărtată de nicio tehnică de laborator. Greșelile de recoltare sunt cele mai frecvente cauze ale nereușitei diagnosticului microbiologic sau, mai grav, ale unui diagnostic eronat.

Se pot obține rezultate de laborator de calitate doar dacă probele de la pacienți sunt de calitate bună, recoltate de personal calificat, iar pacienții au fost instruiți asupra recoltării corecte. Probele trebuie să fie corect identificate, etichetate, păstrate și apoi transportate la laborator în condiții corespunzătoare.

Recoltarea probelor biologice trebuie să țină cont de următoarele aspecte:

- se realizează cât mai aproape de debutul bolii
- înainte de administrarea antibioticelor sau a antifungicelor (odată administrat tratamentul antibiotic/antifungic, șansele de a izola agentul patogen în cultură sunt mici)
- respectarea regulilor de asepsie
- respectarea tehnicilor de recoltare, specifice fiecărui situs
- suspiciunea implicării unui anumit microorganism se notează pe bilet.

Principalele produse patologice recoltate în vederea stabilirii diagnosticului etiologic în infecțiile pleuro-pulmonare pot fi obținute prin manopere neinvazive (ex.: spută, aspirat traheal, hemocultură, urină, ser, vomică) sau prin proceduri ce necesită manopere invazive, cum ar fi bronhoscopia sau procedurile transtoracice (ex.: aspirat bronșic, lavaj bronhoalveolar, spălătură bronșică, aspirat transbronșic, lichid pleural, biopsie transtoracică, etc.).

Eșantioanele respiratorii pot fi utilizate pentru diferite metode de diagnostic dintre care amintim: examen microscopic, examen cultură, detectarea de antigen prin imunocromatografie, detecție moleculară prin PCR, examen citologic sau histopatologic.

Recoltarea produselor patologice prin manopere neinvazive

Sputa

Este produsul patologic cel mai frecvent utilizat in diagnosticul etiologic al infețiilor tractului respirator inferior.

Se recomandă recoltarea sputei matinale, concentrația de bacterii patogene fiind mai mare în secrețiile acumulate în timpul nopții. Recoltarea se va face în recipiente sterile, din plastic, incasabil, transparent, cu deschidere largă, capacitate de 30-50 ml, fundul plat, închis cu capac înfiletat, pentru a preveni formarea de aerosoli infecțioși la deschiderea lui.

Tehnica recoltării:

- într-o primă etapă i se explică pacientului motivul recoltării, tehnica de recoltare, astfel încât

Tabel 3.1. Principalii agenți etiologici bacterieni, fungici și parazitologici implicați în patologia respiratorie

Diagnostic clinic	Microorganism
Bronșita acută	*Mycoplasma penumoniae* *Chlamydophila pneumoniae* *Bordetella pertussis*
Traheobronșita	*Mycoplasma penumoniae* *Haemophilus influenzae* *Streptococcus pneumoniae* *Staphylococcus aureus* Bacilii Gram negativi: *Klebsiella spp., Proteus spp., Escherichia coli Pseudomonas aeruginosa*
Pneumonia acută comunitară	*Streptococcus pneumoniae* (asociat cu infectiile virale) *Haemophilus influenzae* (asociat cu epidemii) *Mycoplasma pneumoniae* *Staphylococcus aureus* *Legionella pneumophila* Bacili Gram negativi aerobi Infecții mixte (*S. aureus* si bacili Gram negativi) - frecvente in rândul persoanelor vârstnice din centrele de rezidență *Pneumocystis jirovecii, Cryptococcus neoformans* - pacienți HIV pozitivi
Pneumonia nozocomială (pneumonia apărută la > 48ore de la internare)	Bacili Gram negativi aerobi (enterobacterii și *Pseudomonas spp.)* - aproximativ 60% din cazuri *Staphylococcus aureus* (inclusiv MRSA) *Streptococcus pneumoniae* Anaerobi
Pneumonia asociată ventilației	*Pseudomonas aeruginosa* *Staphylococcus aureus* Enterobacterii *Haemophilus spp.* *Acinetobacter spp.* Infecții polimicrobiene
Infecțiile asociate fibrozei chistice	*Staphylococcus aureus* - mai frecvent în rândul copiilor, persistând la vârsta adultă *Haemophilus influenzae* - afectează 20-30% dintre copii *Pseudomonas aeruginosa* - colonizează in copilărie; > 80% fiind afectați în perioada adultă *Burkholderia cepacia* complex *Stenotrophomonas maltophilia* *Aspergillus spp.* *Pneumocystis jirovecii*
Empiem (secundar unei pneumonii)	*Staphylococcus aureus* *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus pyogenes* Bacili Gram negativi - pacienți imunocompromiși Fungi - pacienți imunocompromiși Infecții mixte Anaerobi Trematode (oua de *Paragonimus westermani*) *Echinococcus granulosus*
Abcesul pulmonar	Cel mai frecvent este cauzat de bacterii anaerobe provenite din cavitatea bucală: *Peptostreptococcus, Prevotella, Bacterioides, Fusobacterium spp.* *Staphylococcus aureus* *Klebsiella pneumoniae* Alți bacili Gram negativi *Haemophilus influenzae* *Legionella* *Nocardia spp.* *Actinomyces spp.* *Echinococcus granulosus* Nematode în faza pulmonară (larve de *Ascaris lumbricoides,* larve rabditoide de *Anchylostoma duodenalis* și *Strongyloides stercoralis*)

acesta să înțeleagă diferența dintre „a expectora" și „a scuipa"

• înaintea prelevării este recomandat un periaj simplu al dinților și clătirea energică a gurii cu apă

• pacientul este rugat să inspire adânc de două ori, să-și țină respirația câteva secunde după fiecare inspir și apoi să expire lent. După al treilea inspir va expira în forță și va încerca să tușească. Bolnavul va putea expectora, colectând cu grijă sputa în recipientul special

• recipientul se închide bine și se etichetează corect (pe corpul recipientului, NU pe capac)

Sputa de calitate este în canitate de minim 2 ml, cu particule purulente; este frecvent vâscoasă și mucoidă; poate fi fluidă, dar să conțină fragmente de țesut necrozat; poate fi stratificată în culori de la alb mat la verde, hemoptoică sau de diverse nuanțe de maro. În cazul copiilor recoltarea se va face prin spălătură gastrică sau sondaj gastric deoarece aceștia își înghit sputa.

Condiții de păstrare și transport

• ideal este ca sputa să fie prelucrată imediat după recoltare pentru a reduce riscul creșterii contaminanților. Dacă acest lucru nu este posibil, este recomandată păstrarea la frigider (2-8^{0}C), acest lucru fiind menționat pe formularul de trimitere.

Sputa indusă

Se recoltează sputa indusă în cazul pacienților care nu expectorează.

Tehnica recoltării:

• Prin inhalarea de aerosoli calzi salini-hipertoni (soluție de NaCl 5-10%), are loc o iritare a căilor respiratorii ce determină apariția tusei cu expectorarea unui produs apos, cu aspect asemănător salivei, dar provenit din profunzimea arborelui bronșic

• se începe cu o primă ședință de aerosoli de 10 minute, iar dacă tusea nu este provocată, se recomandă bolnavului să facă un efort de tuse voluntară. În caz de insucces, se reia aerosolizarea cu o durată de 10-20 de minute sau se recurge la o altă procedură de recoltare.

Sputa indusă va fi tratată ca și sputa, respectând aceleași condiții de păstrare și transport.

Aspiratul traheal

Este o metodă neinvazivă care șuntează contaminarea orofaringiană.

Se realizează atunci când sputa sau alte prelevate nu dau rezultate concludente sau la pacienții intubați, fiind cea mai facilă metodă pentru cazurile cu pneumonie severă ce necesită suport ventilator sau în cazul pacienților cu risc crecut de a dezvolta pneumonie asociată ventilației.

Tehnica recoltării:

• cu ajutorul unei sonde sterile introduse prin sonda de intubație, se aspiră secrețiile într-un recipient steril.

Secrețiile traheale vor fi tratate ca și sputa, respectând aceleași condiții de păstrare și transport.

Recoltarea produselor patologice prin bronhoscopie

Prelevatele bronhoscopice, disconfortante pentru pacient, implică intervenția unui cadru special calificat oferind o analiză vizuală a căilor respiratorii inferioare cât și posibilitatea recoltării de probe de la locul infecției.

Se efectuează în următoarele situații:

• la pacienții cu pneumonie gravă ce necesită spitalizare, în special la pacienții imunocompromiși

• în pneumonia asociată cu ventilația (VAP)

• atunci când infecția este una din ipotezele serioase de diagnostic al pneumopatiei ce nu a putut fi argumentată prin tehnici clasice

Lavajul bronho-alveolar (BAL)

Se realizează cu ajutorul bronhoscopului, canalul acestuia fiind strâns încastrat în lumenul bronhiilor

Tehnica recoltării:

• un volum variabil de ser fiziologic steril (> 160 ml) este injectat în lumen și apoi aspirat într-o cantitate variabil mai mică, în 3 recipiente sterile. Pentru a evita contaminarea excesivă se recomandă ca primul recipient, care conține o mare parte din secrețiile bronșice și care este astfel similară cu spălătura bronșică, să nu se folosească pentru culturile bacteriene și să se arunce

• se estimează că pentru 1 ml de secreții astfel obținute sunt „curățate" mai mult de 1 milion de alveole pulmonare

• atunci când se suspicionează infecția cu *Legionella*, se recomandă utilizarea apei distilate în locul serului fiziologic, acesta din urmă având se pare activitate toxică asupra bacteriei împiedicând cultivarea ei.

Spălătura bronșică

Prin această metodă are loc obținerea secrețiilor bronșice cu ajutorul bronhoscopului după irigarea bronhiilor mari cu ser fiziologic steril (aproximativ 5-10 ml).

Riscul contaminării cu floră orofaringiană fiind scăzut, această procedură se recomandă a fi făcută la pacienții cu inflamarea arborelui traheobronsic sau atunci când volumul aspirat în urma lavajului bronho-alveolar (BAL) este inadecvat.

Spălatura bronșică este asimilată calitativ cu sputa sau aspiratul endotraheal.

Aspiratul bronșic

Are loc aspirarea directă a secrețiilor bronșice din bronhiile mari prin intermediul unui bronhoscop flexibil.

Lichidul pleural

Se recoltează atunci când infecția și inflamația apar în spațiul pleural oferind un specimen dintr-un loc care în mod normal este steril.

Alte tipuri de produse patologie utile în diagnosticul infecțiilor pleuro-pulmonare

Hemocultura

- este indicată în infecțiile grave ale tractului respirator care necesită spitalizare
- recoltarea se face în recipient special pentru hemocultură și de preferat înainte de începerea tratamentului antibiotic

Pentru bolile ce evoluează cu fază bacteriemică (ex. alveolite pulmonare) pozitivitatea crește cu cât hemocultura se recoltează mai aproape de debutul bolii. Pentru bolile cu bacteriemii sau fungemii continue, prelevarea nu este legată de un moment anume. Pentru bolile cu bacteriemii intermitente fiecare descărcare este însoțită de frisoane și este urmată de un episod febril; hemocultura se recoltează conform evoluției curbei febrile și/ sau în momentul semnalării frisoanelor.

Urina

Sunt dispsonibile teste pentru detectarea antigenelor microbiene excretate renal având o sensibilitate de 80-95% și o specificitate estimată de 99% în infecțiile generate de *Streptococcus pneumoniae* și *Legionella pneumophila*.

Ser

Se recoltează pentru a susține un diagnostic sau atunci când agentul etiologic este dificil de detectat prin metodele de testare directe (ex. infectiile produse de *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae* sau *Legionella spp.*). Se preferă testarea serurilor în dinamică (ser acut și ser de convalescent) cu o creștere de patru ori a titrului.

Diagnosticul microbiologic în infecția pleuro-pulmonară

Diagnosticul rapid și precis al agenților patogeni respiratori poate duce la un tratament eficient și specific, scăzând astfel rata de morbiditate și mortalitate.

Pentru laboratorul de microbiologie, evaluarea de rutină a pacienților cu suspiciune de infecții respiratorii se bazează în continuare pe metodele utilizate de mult timp: microscopia și cultura specimenelor din tractul respirator, hemocultura, detectarea antigenelor în urină și probele respiratorii. Progresele recente în diagnosticul penumoniei s-au produs mai ales în zonele de detectare a antigenului și a acizilor nucleici. Aceste provocări includ dificultăți în colectarea specimenelor din tractul respirator inferior și probleme în a diferenția colonizarea de infecție.

Diagnosticul microbiologic urmărește identificarea bacteriilor, fungilor și paraziților din produsul biologic și se desfașoară într-un interval de 24-72 ore (în cazul infecțiilor monomicrobiene), finalizându-se în cazurile justificate cu testarea sensibilității bacteriilor la antimicrobiene. În cazul diagnosticului micologic dezavantajul major îl constituie timpul îndelungat necesar obținerii culturii și necesitățile nutritive diferite pentru diversele fungi.

Examinarea macroscopică a probelor biologice

- Sputa: aspect salivar, mucosalivar, mucoid, mucopurulent, purulent, hemoptoic
- Lichid pleural: limpede, opalescent, purulent, hemoragic

După examinarea minuțioasă a probei biologice, pentru prelucrare se folosesc porțiunile reprezenta-

tive, cum ar fi particulele purulente, microabcesele, necroza de tip cazeum, granulele.

Examinarea microscopică

- este o etapă esențială cu rol în stabilirea următorilor pași, coloratia Gram fiind cea mai des utilizată in laboratoarele de microbiologie
- pregătirea optimă a frotiului și colorarea acestuia sunt precursori esențiali pentru obținerea de informații semnificative din punct de vedere clinic, inclusiv selectarea direcționată a porțiunilor mucopurulente din specimen
- oferă informații prezumtive pentru a ghida asupra terapiei antimicrobiene atunci când situația clinică o impune
- se pot obține informații valoroase despre tipurile de celule gazdă și despre microorganismul predominant
- realizează triajul citologic de calitate al sputei.

Coloratia Gram permite clasificarea bacteriilor in funcție de afinitatea tinctorială a peretelui bacterian. Bacteriile Gram pozitive rețin colorantul bazic (violetul de gențiana) după tratarea cu soluția Lugol (iodura de potasiu și iod), formând astfel un complex stabil intracelular ce nu se decolorează cu alcool-acetonă. La nivelul bacteriilor Gram negative, datorită structurii mai laxe a peretelui, complexul format este instabil și astfel se decolorează la contactul cu alcool-acetona. Pentru a putea fi observate la microscop, se recolorează frotiurile cu un colorant uzual de culoare roșie (fucsina bazică, safranina).

Au fost dezvoltate mai multe criterii de triaj calitativ al sputelor, fiecare bazându-se pe numărul de celulele epiteliale scuamoase (care sugerează contaminarea orofaringiană) și celulele inflamatorii. Scorul de calitate Q propus de Bartlett și colab. (1979) este calculat conform indicațiilor din tabelul 3.2, și reprezintă suma algebrică a calificativelor (CES + CI). Prezența fibrinei adaugă 1 punct scorului. Sunt acceptate pentru bacterioscopie și sputocultură numai probele cu scor „Q" de cel puțin 1, cele cu scor mai mic fiind raportate ca neconforme făcând astfel necesară repetarea recoltării în vederea diagnosticului microbiologic (fig. 3.1)

După triajul citologic se trece la bacterioscopia cantitativă, care reprezintă examinarea la o mărire

Tabel 3.2. Calificative pentru stabilirea scorului „Q"

Nr. celule/ câmp microscopic (mărire 100x)	Calificative pentru celule inflamatorii (CI)		Calificative pentru celule epiteliale scuamoase (CES)
	Sputa	Alte produse	
0	0	0	0
1-9	0	1	0
10-24	1	2	-1
>25	2	2	-2

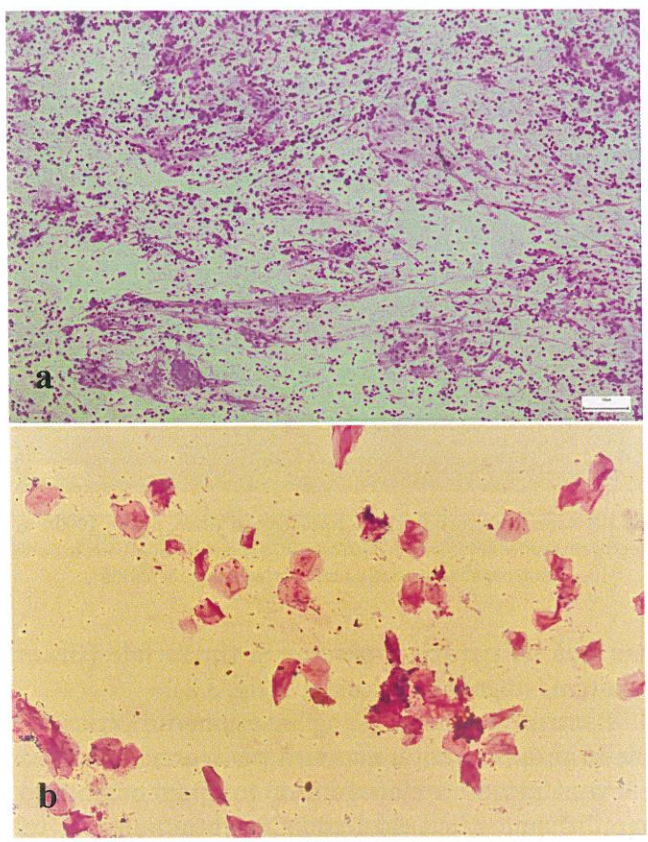


Fig.3.1. Aspect microscopic spută, frotiu colorat Gram, mărire 100X. **a.** Spută muco-purulentă, scor de calitate „Q" = +3; **b.** Probă salivară, neconformă, scor de calitate „Q" = -2

de 1000x pentru aprecierea prezenței microorganismelor și a caracterelor morfologice (coci, bacili, cocobacili, spirochete, levuri, hife și pseudohife, larve

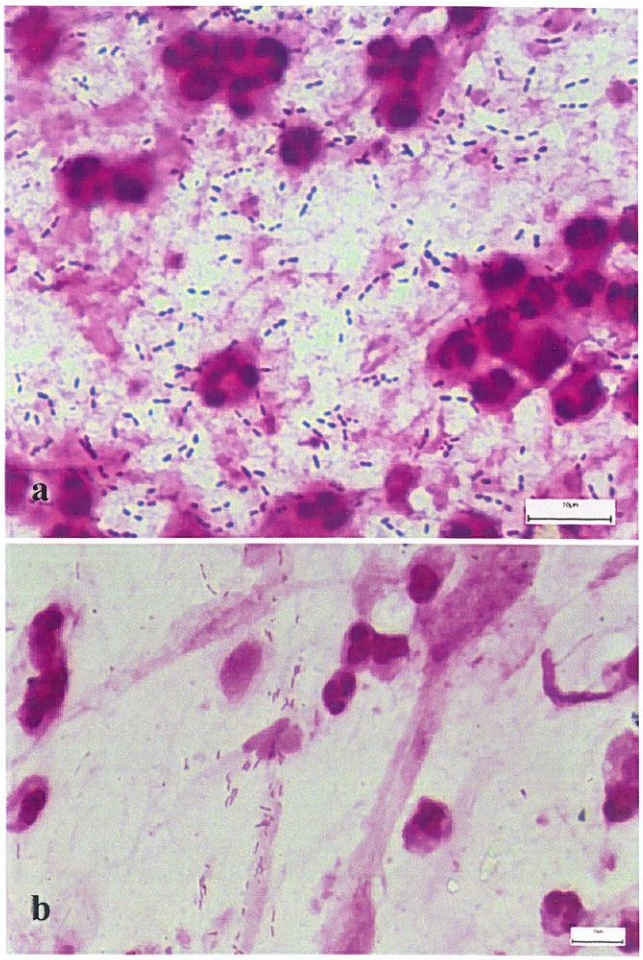


Fig.3.2. Aspect microscopic spută, frotiu colorat Gram, mărire 1000X. **a.** Coci Gram pozitivi lanceolati, in diplo asociați cu polimorfonucleare; **b.** Bacili Gram negativi, asociați cu polimorfonucleare si fibrină

sau ouă de paraziți), precum și tinctoriale (Gram pozitive/ negative) a acestora (fig. 3.2).

Pentru identificarea fungilor, examenul microscopic în preparat nativ este util pentru evidențierea cât mai rapidă a elementelor fungice, orientând rapid diagnosticul etiologic. Coloratia negativă cu tușul de India se folosește pentru fungii încapsulați (*Crytococcus neoformans*).

Coloratia May-Grunwald-Giemsa se folosește rar pentru detectarea fungilor intracelulari (ex. *Histoplasma capsulatum, Pneumocystis jirovecii*) utilitatea ei fiind dovedită în diferențieri citologice (exsudate respiratorii, frotiuri sangvine). Principiul colorării se bazează pe acțiunea combinată a doi coloranți neutri: eozina și albastru de metilen, *Histoplasma capsulatum* apărând ca levuri colorate în roșu în citoplasma macrofagelor. Trofozoții de *Pneumocystis* au nucleii roșii și citoplasma albastră, pentru formele chistice folosindu-se coloratii speciale cum ar fi coloratia cu albastru de toluidină-O. Această coloratie se bazează pe evidențierea peretelui chistic prin afinitatea colorantului pentru polizaharidele din peretele fungilor.

În suspiciunile de parazitoze cu fază pulmonară, cel mai des utilizat este preparatul nativ efectuat din spută, fiind vizibile larvele mobile de *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis* sau *Ancylostoma duodenalis*. Microscopic, în preparat nativ sau în frotiuri colorate, pot fi detectate elemente hidatice (vezicule, nisip hidatic, membrană proligenă) în vomica eliminată după accese de tuse, dar și în prelevatele chirurgicale, aspirate și lavaje bronhoalveolare.

Însămânțarea pe mediile de cultură – Cultivarea

• produsele patologice, în funcție de natura lor, se pot însămânța direct sau după o prealabilă prelucrare a acestora prin concentrare sau omogenizare cu N-acetil-cisteină.

• se utilizează medii de cultură lichide sau solide, iar însămânțarea se face cu ansa bacteriologică în cabina de protecție microbiologică. Aceasta se va face astfel încât să se obțină colonii izolate care mai apoi să poată fi ușor identificate.

În funcție de suspiciunea clinică și de produsul patologic recoltat, vom avea diferite tipuri de medii de cultură, temperaturi, atmosferă, umiditate și timp de incubare (tabel 3.3 și 3.4)

Culturile pentru fungi se pot prelungi până la 6 săptămâni dacă este suspectată infecția cu fungi filamentoși.

Identificarea microorganismelor

Principiul identificării are la bază 3 metode de identificare:

1. Experiența medicului clinician, pe baza căreia se poate da un diagnostic prezumtiv in funcție de datele clinice obținute

2. Identificarea pe baza caracterelor de cultură și a examenului microscopic, în preparat nativ sau frotiu colorat

Tabel 3.3. Medii de cultură și condiții de incubare pentru spută

Suspiciune clinică	Specimen	Mediu de cultură	Incubare			Microorganisme identificate
			Temp. (°C)	Atmosf.	Timp	
Bronșită BPOC Pneumonie comunitară Pneumonie nozocomială	Spută Spută indusă	Geloza-sânge Geloza-chocolat	35-37	5-10% CO_2	24-48 ore	*H. influenzae* *M. catarrhalis* *S. aureus* *S. pneumoniae* Alte microorganisme în cultură pură și corelat cu microscopia
Pentru situațiile de mai jos se adaugă urmatoarele:						
Bronșiectazii Fibroză chistică Pacienți imunocompromiși Pacienți din secțiile ATI	Spută Spută indusă	Mediu selectiv pentru Gram negativi	35-37	aerob	24-48	*Enterobacterales* *Pseudomonas spp.* *Acinetobacter*
		Manitol - salt-agar/ Agar cromogen	35-37	aerob	24-48	*S. aureus*
		Sabouraud placa Petri/ tub cu mediu înclinat	35-37	aerob	24-48 7-14 zile	Fungi
Fibroză chistică	Spută Spută indusă	Mediu selectiv pentru *B. cepacia*	35-37	aerob	5 zile	*Burkholderia cepacia* complex
Suspiciune infecție cu *Legionella*	Spută Spută indusă	Mediu selectiv pentru *Legionella*	35-37	atmosferă umedă	> 10 zile	Specii de *Legionella*

3. Identificarea pe baza testelor biochimice

Într-o primă etapă are loc analiza **caracterelor de cultură**, acestea îndrumându-ne spre alegerea corectă a metodelor și testelor suplimentare de identificare. Trebuie menționat că rata de creștere a anumitor organisme este variabilă, în funcție de cantitatea de inocul (bacterian sau fungic) prezent în produsul patologic. Forma coloniei este determinată de marginea (netedă, neregulată sau zimțată) și grosimea acesteia. Textura coloniei este de asemenea importantă, putând varia de la uscat și friabil la aspectul untos, lipicios. Unele organisme produc colonii pigmentate care ajută foarte mult la procesul de identificare, pe această caracteristică bazându-se și pricipiul mediilor cromogene. Principalele caracteristici pe care le urmărim atunci când analizăm o cultură bacteriană sau fungică sunt redate în tabel 3.5 respectiv tabel 3.6.

Preparatul microscopic este de preferat să se realizeze din culturi proaspete crescute pe medii neselective. Preparatul colorat Gram împarte bacteriile în două categorii în funcție de structura peretelui celular, în bacterii Gram pozitive și Gram negative. Această etapă de identificare este importantă

Tabel 3.4. Medii de cultură și condiții de incubare pentru prelevatele bronhoscopice

Suspiciune clinică	Specimen	Mediu de cultură	Incubare			Microorganisme identificate
			Temp. (°C)	Atmosf.	Timp	
Bronșită BPOC Pneumonie comunitară	Prelevate bronhoscopice	Geloza-sânge Geloza-chocolat	35-37	5-10% CO_2	24-48 ore	*H. influenzae* *M. catarrhalis* *S. aureus* *S. pneumoniae* Alte microorganisme în cultură pură și corelat cu microscopia
Pneumonie nozocomială		Mediu selectiv pentru Gram negativi	35-37	aerob	24-48	*Enterobacterales* *Pseudomonas spp.* *Acinetobacter spp.*
		Sabouraud cu cloramfenicol/ gentamicina., condiționat in placa Petri sau tub cu mediu înclinat	35-37	aerob	5 zile 7-14 zile	Fungi
Pentru situațiile de mai jos se adaugă urmatoarele:						
Bronșiectazii Fibroză chistică	Prelevate bronhoscopice	Manitol - salt-agar/ Agar cromogen	35-37	aerob	24-48	*S. aureus*
Fibroză chistică	Prelevate bronhoscopice	Mediu selectiv pentru *B. cepacia*	35-37	aerob	5 zile	*Burkholderia cepacia* complex
Suspiciune infecție cu *Legionella*	Prelevate bronhoscopice	Mediu selectiv pentru *Legionella*	35-37	atmosferă umedă	> 10 zile	Specii de *Legionella*

deoarece caracterele de cultură nu sunt întotdeauna concludente. În tabelul 3.7 sunt redați principalii termeni folosiți la caracterizarea bacteriilor din preparatul microscopic.

Izolatele fungice din probele clinice, în funcție de forma lor predominantă de creștere, pot fi împărțite în general fie în drojdie (apare sub forma unor colonii discrete, individuale pe mediile de cultură) fie în mucegai (creștere filamentoasă, cu hife lungi, ramificate).

Preparatele microscopice pot fi realizate fie prin preluarea unei porțiuni de pe suprafața coloniei fie folosind o bandă lipicioasă (scotch) pentru a îndepărta structurile de suprafață, urmând ca aceasta să fie lipită pe o lamă. În tabelul 3.8 sunt principalele caracterisitici ce se urmăresc în preparatele colorate.

O varietate de **teste biochimice** sunt utilizate în laborator pentru identificarea microorganismelor. Testele biochimice diferențiază pe baza proprietăților enzimatice (vizualizate pe un substrat colorat, prin modificarea de pH, virare de culoare) specii bacteriene, în cadrul genului, familiei, etc. Cu ajutorul unor teste simple, ușor de folosit și rapide este de obicei posibilă plasarea organismelor într-unul dintre principalele grupuri de importanță medicală. Aceste teste se pot găsi fie individual, fie

Tabel 3.5. Analiza culturilor bacteriene

Caracteristica	Descriere
Pigmentarea	Se poate observa pe partea superioară și inferioară a coloniei Pigment alb (*Staphylococcus epidermidis*), auriu (*Staphylococcus aureus*), verzui sau roșu (*Pseudomonas spp.*), roz (*Serratia marcescens*), galben (*Micrococcus spp.*)
Aspectul	Mucos (colonii de *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, unele serotipuri de *Streptococcus pneumoniae*), picătură de rouă (*Haemophilus spp.*)
Margini	Regulate (stafilococi, streptococci, *E. coli, Pseudomonas spp.*), ondulate (*Bacillus anthracis*), filamentoase, cu văluri succesive de invadare a mediului (*Proteus mirabilis*)
Suprafață	Netedă umedă, lucioasă (colonii tip S) Mată, uscată, rugoasă (colonii tip R)
Relief	Plată, bombată, convexă (ombilicată)
Formă	Circulară (stafilococi, streptococi, enterobacterii), ondulată (bacilul cărbunos), filamentoasă
Opacitate	Transparent (streptococul beta hemolitic, *Pseudomonas spp.*), translucid, opac (coloniile de stafilococi)
Mărime	Diametrul este măsurat de obicei în mm. Mărimea coloniei variază și este descrisă în termeni cum ar fi: punctiform (streptococii beta hemolitici), mic (enterococii), mediu și mare (stafilococii, enterobacteriile).
Gradul de creștere	Diferențiază microorganismele cu creștere rapidă (24-48 ore) de cele cu creștere lentă (zile-săptămâni)
Hemoliza de pe agar-sânge	Dată de hemolizină, aceasta poate fi: β hemoliză - zona clară în jurul coloniei (streptococii beta hemolitici, *S. aureus, Pseudomonas spp.*) α hemoliză - liza parțială a globulelor roșii din jurul coloniei provocând o decolorare verzuie a mediului (*Streptococcus pneumoniae*) γ hemoliză - fără hemoliză, fără modificări aparente (enterococii)
Miros	De flori de salcâm (*Pseudomonas aeruginosa*), fetid (*Proteus mirabilis*)

sub forma unor medii multitest (ex. Galeriile API), cu godeuri special pregătite pentru evidențierea unor reacții biochimice ale bacteriilor.

Dintre principalele teste biochimice amintim:

- secreția unor enzime (coagulaza, catalaza, oxidaza)
- capacitatea de metabolizare a zaharurilor prin mecanism oxidativ sau fermentativ. Deosebirea dintre bacteriile fermentative și cele nefermentative este utilă în identificarea bacililor Gram negativi și anume: enterobacteriile care fermentează glucoza spre deosebire de non-fermentativi care nu o fermentează (*Pseudomonas spp.*)
- utilizarea ca sursă de carbon a unui set de substraturi pentru creștere
- producerea de hidrogen sulfurat care, în prezența unor metale grele din mediu, dă o culoare neagră (*Proteus spp.*)

Pentru identificarea fungilor un test des folosit este cel al filamentării în ser, test care diferențiază *Candida albicans* și *Candida dubliniensis* de alte specii, prin producerea de tubi germinativi (filamente hifale) din blastospor fără strangulare la emergența lor după incubarea culturii de fungi în ser timp de 2-4 ore la 37°C.

Identificarea automată cu ajutorul sistemelor comerciale permite o recunoaștere mai rapidă a bacteriilor sau fungilor cu sau fără efectuarea antibiogramei/antifungigramei. Selectarea unei metode de către laborator trebuie să ia în calcul patologia cu care se confruntă, volumul de lucru, timpul de

Tabel 3.6. Analiza culturilor fungice

Caracteristica	Descriere
Culoare	Coloniile de drojdie – sunt de obicei albe, crem, galbene, roșii roz sau maronii (*Candida albicans*) Coloniile de mucegai – apar în nuanță de verde, roșu, maro sau negru. Culoarea suprafeței reflectă de obicei culoarea sporilor (*Aspergillus nidulans, Aspergillus niger*)
Pigmentarea	Producția de pigmenți poate colora întreaga colonie (în cazul drojdiilor) sau doar sporii (în cazul unor mucegaiuri)
Consistență	Variază de la aspect de bumbac sau lână (flocos), granulat, ceros la aspect cremos, catifelat, neted
Margini	Întregi, ondulate, filamentoase, lobate, zimțate
Suprafață	Plată, bombată, convexă, pliată sau încrețită
Mărime	Diametrul este măsurat de obicei în mm. Mărimea coloniei variază și este descrisă în termeni cum ar fi: punctiform, mic, mediu și mare
Gradul de creștere	Unele colonii fungice au creștere rapidă acoperind întreaga suprafață a mediului, în timp ce alte ciuperci pot crește într-un mod restrâns
Miros	Drojdie de bere (*Candida spp.*)

Tabel 3.7. Caracterizarea microscopică a bacteriilor

Caracteristică	Descriere
Forma	sfere (coci), bastonașe scurte (cocobacili), bastonașe lungi (bacili), forme spiralate, filamentoase, curbate
Mărime	lungimea și lățimea/ diametrul (μm)
Aranjare	izolat, în perechi, lanțuri, tetrade, grămezi, litere chinezești, palisade
Capetele	rotunde, trunchiate, ascuțite
Capsulă	prezentă sau absentă
Colorarea	uniformă, neregulată, unipolară, bipolară, cu mărgele

Tabel 3.8. Caracterizarea microscopică a fungilor

Caracteristică	Descriere
Aranjare	Prezența înmuguririi este o caracteristică importantă în identificarea drojdiilor. Aranjamentul și mecanismul de producție a sporilor sunt esențiale pentru identificarea speciilor de mucegai
Capsula	Prezentă sau absentă (capsula este ușor de observat atunci când se folosește colorația utilizând tușul de India)
Hife	Prezente sau absente, cu sau fără ramificare
Conidiospori/ chlamidospori/ sporangiospori	Prezente sau absente
Formele sporilor	Mici, mari, ovali, sferici, cilindrici, ușor curbați, septați
Mărime	Există o mare variație în dimensiunea celulelor

eliberare a rezultatului, personalul și compatibilitatea aparatului cu celelalte sisteme existente. Dintre acestea amintim: Vitek®2 (Biomerieux), Microscan®(Beckman Coulter), Phoenix™ (Becton Dickinson), MALDI-TOF (spectrometru de masă).

Tot mai mult teren câștigă sistemele de identificare moleculară de tipul Real-time PCR sau Multiplex PCR, fiind de altfel identificarea ideală din laboratoarele de microbiologie.

Testarea sensibilității la antibiotice/ antifungice

Prevalența crescândă a rezistenței agenților patogeni la antibiotice a devenit o amenințare gravă pentru medicina clinică cu morbiditate și mortalitate crescute din cauza eșecurilor tratamentului. Rezistența antimicrobiană este o problemă critică atât în pneumonia dobândită în comunitate cât și în pneumonia dobândită în spital datorită infecției cu bacili Gram negativi rezistenți la diverse clase de chimioterapice și cu *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent (MRSA).

Antibiograma este una din cele mai importante etape ale diagnosticului bacteriologic, un tratament antibiotic adecvat fiind esențial nu doar pentru sănătatea individului ci și pentru a asigura o utilizare cât mai îndelungată a respectivului agent antimicrobian. Este metoda care stabilește pe o cultură bacteriană de laborator sensibilitatea sau rezistența unei bacterii față de un antibiotic, preconizat a fi folosit în tratamentul unei boli, cauzate de bacteria respectivă.

Pe lângă rezultatul antibiogramei, în alegerea agentului antimicrobian trebuie luați în considerare si alți factori, cum ar fi: localizarea infecției, vârsta pacientului, statusul imunologic, funcția hepatică, renală precum și alte patologii asociate.

Există două metode prin care se poate determina sensibilitatea germenilor la antibiotice:

• Metoda difuzimetrică (Kirby-Bauer) – cea mai frecvent utilizată datorită simplității și costului redus. Are la bază proprietatea substanțelor antimicrobiene de a difuza într-un mediu de cultură solid pe care se însămânțează cultura bacteriană de testat.

Interpretarea se face în funcție de diametrul zonei de inhibiție măsurat cu rigla. Valorile citite (în mm) se compară cu tabelele de interpretare din standardul utilizat de către laborator.

• Metoda diluțiilor (MIC – concentrația minimă inhibitorie) – are o utilizare mai restrânsă, fiind mai pretențioasă din punct de vedere tehnic și mai costisitoare. Se realizează prin folosirea diluțiilor crescânde de antibiotic in mediu lichid, care se pun în contact cu cantități fixe din cultura microbiană, urmărindu-se cea mai mică concentrație de antibiotic care oprește dezvoltarea bacteriană.

• Metoda E-test – este o variantă de antibiogramă pe mediu solid care permite stabilirea precisă a CMI.

În România, sunt utilizate două standarde pentru efectuarea și interpretarea antibiogramelor: cel european - EUCAST (European Commitee on Antimicrobial Susceptibility Testing) și cel american – CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Rezultatele se exprimă folosind termenii: ***Sensibil, Intermediar*** sau ***Rezistent***. O tulpină bacteriană este:

• ***Sensibilă***, atunci când CMI este de minimum 2-4 ori mai mică decât nivelul mediu al antibioticului în focarul infecțios. Efectul terapeutic se obține prin administrarea unor doze uzuale de antibiotic.

• ***Rezistentă***, atunci când CMI este mai mare decât nivelul mediu al antibioticului în focar. În această situație efetul terapeutic nu se obține, antibioticul putând avea efecte toxice asupra pacientului.

• ***Intermediară sau moderat sensibilă***, atunci când CMI este apropiat de concentrația medie a antibioticului în focar. În acest caz efectul terapeutic se obține doar prin administrarea unor doze mari de antibiotic, sau prin administrarea locală.

Există în prezent și sisteme automate care permit efectuarea testelor de sensibilitate cu stabilirea CMI și interpretarea fenotipurilor de rezistență (Vitek®2, Microscan®, etc.), precum și tehnici moleculare cu rol în evidențierea genelor de rezistență la antibiotice.

Testarea sensibilității la antifungice a speciilor de *Candida* și *Cryptococcus* sau a fungilor filamentoși se efectuează prin metoda difuzimetrică Kirby-Bauer, utilizând benzi de E-teste cu antifungice și medii diferite pentru inoculare. Citirea concentrației minime inhibitorii (CMI) are reguli diferite, în funcție de microorganismul testat. Pentru levurile din genurile *Candida* și *Cryptococcus* se pot utiliza și discurile impregnate cu antifungice.

BIBLIOGRAFIE

1. Torok E, Ed Moran, Cooke F. Oxford Handbook of Infectious Diseases and Microbiology, 2nd Edition, Oxford University Press. 2017

2. Licker M, Hogea E, Crăciunescu M, et. Al. Microbiologie Generală, Îndreptar de lucrări practice, Editura „Victor Babeș", Timișoara. 2019

3. Mateș M. Tehnici de laborator în micologia medicală, Editura PIM, Iași. 2007

4. Sharp S., Robinson A., Saubolle M.et. al. Lower Respiratory Tract Infections, Cumitech 7B, ASM Press. 2004

5. UK Standards for Microbiology Investigations/ Bacteriology ID1. Introduction to the preliminary identification of medically important bacteria and fungi from culture, Public Health England. 2017

6. UK Standards for Microbiology Investigations/ Bacteriology B57. Investigation of bronchoalveolar lavage, sputum and associated specimens, Public Health England. 2019

7. Homorodean D, Moisoiu A. Ghidul național pentru rețeaua laboratoarelor TB. 2017

8. Todea D. Metode de diagnostic în patologia pleura-pulmonară, Editura Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca. 2005

9. Buiuc D., Negruț M. Tratat de microbiologie clinică, ediția a II-a, Editura Medicală, București, 2008

10. Li Yang Hsu, Esther Shu-Ting Ng, Liang Piu Koh. Common and Emerging Fungal Pulmonary Infections, Infect Dis Clin N Am 24(2010) 557-557

11. Murdoch D, Jennings L, Bhat N, et al. Emerging Advances in Rapid Diagnostics of Respiratory Infections, Infect Dis Clin N Am 24(2010) 791-807

12. Jorgensen J, Pfaller M, Carroll K, et al. Manual of Clinical Microbiology, 11th Edition, ASM Press. 2015

13. Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara – Curs de pneumologie pentru studenți, Editura „Victor Babeș", Timișoara. 2019

4

ANALIZA COMPONENTELOR AERULUI EXPIRAT (NO, CO, condensat)

Bianca Gergely Domokoș Hâncu

Oxidul nitric în aerul exhalat și condensat

Oxidul nitric (NO) prezent în aerul expirat provine în principal din epiteliul resirator. NO este produs de NO-sintetaza (iNOS) care este reglată de transductorul de semnal și activator al transcripției STAT-1 sub influența interferonului γ. La pacienții astmatici , acestă exprimare a iNOS este reglată de secreția de interleukină -4 (IL 4) și de interleukină 13 (IL 13) secundar activării moleculelor STAT 6 din epiteliul bronșic. Astfel NO exhalat semnalează primar inflamația mediată de limfocitele T helper tip 2 activate din cauza unui proces inflamator din mucoasa bronșică. Având aceste caracteristici NO este considerat un marker al inflamației bronșice util in evaluarea răspunsului la terapia cu corticoizi inhalatori și la monitorizarea efectului antiinflamator [1].

O strategie propusă este măsurarea oxidului nitric expirat fracționat (FeNO).

Oxidul Nitric (NO) este un mesager endogen important și mediator inflamator, care este larg răspândit în corpul uman, cu funcții, inclusiv în reglarea circulației periferice, funcția plachetară, reacțiile imune, neurotransmisia și medierea inflamației.

S-a constatat că pacienții cu astm bronșic au un nivel ridicat de FeNO, care scade odată cu tratamentul cu corticosteroizi. În țesuturile biologice, NO este instabil, limitând măsurarea. Cu toate acestea, în faza de gaz, NO este destul de stabil, permițând măsurarea în aerul expirat.

FeNO este de obicei măsurată în timpul unui expir unic. În primul rând, subiectul inspiră aer fără NO prin intermediul unei piese bucale până când capacitatea pulmonară totală este atinsă, apoi imediat expiră prin piesa bucală în dispozitivul de măsurare.

Dispozitivele de măsurare FeNO sunt multiple (fig. 4.1) dar potrivit unui acord comun al Societății Toracice Americane și a Societății Europene a Căilor Respiratorii (2009), există un consens - concentrația fracționată a FeNO este cel mai bine măsurată la o rată de exhalare de 50 ml pe secundă, menținută timp de mai mult de 6 secunde la o presiune orală între 5 și 20 cm H_2O.

Rezultatele concentrației de NO sunt exprimate în părți per miliard (ppb) [2].

Valorile normale ale FeNO au fost determinate atât pentru populația adultă cât și pentru cea pediatrică.

Astfel valorile normale ale FeNO sunt:

Fig.4.1. Aparat de măsurare a NO din aerul expirat

- 5-35 ppb pentru adulți
- 5-25 ppb pentru copii.

Majoritatea persoanelor sănătoase > 97% au valori ale FeNO < 35 ppb. Studiile au evidențiat că valorile FeNO sunt crescute la pacienții cu astm bronșic având valori > 25 ppb și aceste valori se modifică ca răspuns la tratamentul cu steroizi.

Valorile FeNO informează deci clinicianul cu privire la statusul inflamator al căilor aeriene și cu privire la răspunsul la tratament.

Determinarea lichidului de condens din aerul expirat (EBC)

Condensul expirat (EBC) constă în aerul expirat care trece printr-un aparat de răcire, rezultând într-o acumulare de lichid. Deși condensul este în primul rând derivat de vapori de apă, acesta conține, de asemenea, particule de aerosoli sau picături de lichid respirator, care, la rândul său, conține diverși mediatori inflamatori nevolatili, cum ar fi citokine, leucotriene, oxidanți, antioxidanți, și alți markeri de stres oxidativ. Există o varietate de tehnici de laborator pentru a măsura componentele condensului, inclusiv tehnici simple ca măsurarea pH-ului și cromatografie/spectrometrie de masă sau cromatografie lichidă de înaltă performanță, în funcție de componenta de interes.

Există dispozitive portabile de colectare cum este și dispozitivul de colectare a condensului expirat RTube care captează aceste picături și care poate fi extras și analizat cu ușurință. RTube este conceput pentru a fi ușor de utilizat chiar și de către pacientul nesupravegheat la domiciliu, la locul de muncă, laborator, spital sau clinică. Acest dispozitiv portabil neinvaziv este complet autonom și de unică folosință. Pe măsură ce subiectul respiră normal în dispozitiv, RTube adună condensul din respirație într-un cartuș transportabil . Această caracteristică unică permite integrarea ușoară a RTube în studiile clinice și permite colectarea cu ușurință a unor cantități mari de lichid de condens (EBC) de la subiecții din clinică, spital, casă, locul de muncă, școală sau orice alt mediu rezonabil. Simplitatea și flexibilitatea de mediu a acestui colector oferă potențialul pentru dezvoltarea rapidă a diagnosticului clinic utilizând pH-ul EBC și alți biomarkeri (fig. 4.2)

Aerul expirat este direcționat printr-o supapă unidirecțională într-o cameră de colectare răcită, unde vaporii, aerosolii și umezeala din respirație se condensează de-a lungul pereților interiori protejați ai tubului colector. Supapa cu sens unic este apoi utilizată ca un piston care colectează picăturile lipite de peretele interior și ține eșantionul în partea de sus a tubului de recoltare.

Măsurarea NO și a condensatului din aerul expirat a fost investigată primordial în diagnosticul și gestionarea astmului bronșic.

Utilizările potențiale includ:

- evaluarea răspunsului la tratament
- monitorizarea respectării tratamentului și
- prezicerea exacerbărilor.

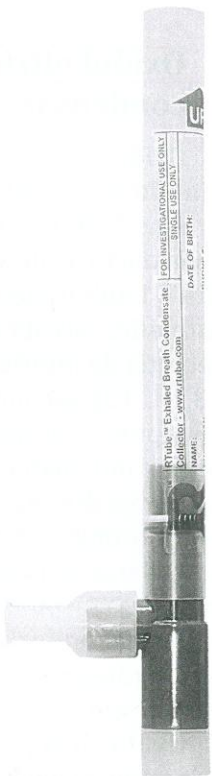


Fig.4.2. Dispozitiv portabil de colectare a condensatului din aerul expirat

În afară de astm, acestea au fost, de asemenea, propuse în gestionarea pacienţilor cu:

- boală pulmonară obstructivă,
- fibroză chistică,
- rinită alergică,
- hipertensiune pulmonară,
- dischinezie ciliară primară [3,4,5].

Determinarea monoxidului de carbon (CO) în aerul expirat

Monoxidul de carbon (CO) este detectabil în respiraţia expirată. CO (eCO) expirat reprezintă suma producţiei endogene de monoxid de carbon din căile aeriene plus cel rezultat din expunerea la mediu. CO este uşor detectabil în respiraţie cu metode electrochimice cu dispozitive portabile, unitatea de masură fiind părţile per milion (ppm). În absenţa expunerii de fond, eCO se poate corela cu activitatea enzimatică a hem-oxigenazei celulară 1 şi producţia de CO derivată. Activitatea acestei enzime este indusă de stressul oxidativ şi reacţiile inflamatorii de la nivel pulmonar astfel valorile eCO pot reflecta un proces inflamator şi este un potenţial biomarker al bolilor pulmonare şi inflamatorii sistemice.

Fumul de ţigară, gazele de eşapament ale automobilelor, focul şi arderea combustibililor fosili reprezintă principalele surse de CO din aerul înconjurător. Nivelurile interioare de CO variază de obicei de la 0.5-5ppm, dar poate ajunge la valori mai mari (până la 30 ppm) în apropierea dispozitivelor de încălzire, mai ales dacă arderea este ineficientă [6].

În absenţa unui CO ambiental semnificativ, nivelul de fond de 0,4-1,00% carboxihemoglobină din sânge reflectă producţia endogenă de CO.

Metode de măsurare

Concentraţia de eCO în aerul expirat este măsurat cel mai frecvent cu aparate portabile ce utilizează ca metodă de determinare chemiluminiscenţa (fig. 4.3). Această metodă se corelează bine cu determinarea cromatografică. În prezent există mai multe dispozitive portabile care determină concentraţia de CO din aerul expirat ceea ce le face utile pentru clinician.

Pentru efectuarea testului pacientul este rugat să inspire şi să facă o perioadă de apnee de 15 secunde,

Fig.4.3. Smokerlyzer. Aparat de măsurare a concentraţiei de monoxid de carbon din aerul exhalat

apoi se va auzi un sunet şi pacientul este rugat să expire prin piesa bucală a aparatului urmărind golirea completă a plămânilor. Nivelurile de eCO din aerul expirat vor fi afişate pe ecranul aparatului.

Determinarea eCO în patologia umană

a. Determinarea eCO în astm – e utilă ca marker al inflmaţiei- pentru a monitoriza inflamaţia din căile aeriene, hipereactivitatea bronşică şi răspunsul la tratament [1,7].

b. Fumatul si BPOC-la fumătorii fară afectare pulmonară (GOLD 0) valorile eCO cresc dramatic comparativ cu nefumătorii, fumătorii activi putând ajunge la valori de 20-25 ppm CO în aerul exhalat. Aceste valori se corelează cu numărul de ţigări fumate dar şi cu tipul ţigărilor respectiv cu filtru sau fără filtru [7]. Din aceste raţiuni s-a propus ca e CO să fie utilizat pentru evaluarea abstinenţei la ex-fumători.

Valorile normale sunt considerate 6-6.5 ppm, valorile mai mari fiind indicatori ai fumatului activ, având o sensibilitate de 90-96% şi specificitate de 80-93%. În plus, studiile au evidenţiat că pacienţii cu BPOC fumători activi au valori mai mari decât cei cu BPOC ex-fumători. Valorile medii la pacienţii cu BPOC fumători sunt cuprinse 20±2.6 ppm şi la ex fumători 7.4±1.9 ppm [8,9].

c. Fibroza chistică-studiile au evidenţiat valori crescute ale eCO la pacienţii cu fibroză chistică

netratați comparativ cu cei tratați cu cortocosteroizi orali. În plus s-au evidențiat valori crescute în timpul exacerbării fibrozei chistice, valori care au scăzut sub tratamentul cu corticoizi [10].

d. Infecții respiratorii – valori crescute ale eCO au fost demonstrate la pacienții cu infecții de tract respirator inferior, valori care au scăzut după tratamentul antibiotic; valori crescute s-au evidențiat și în infecții de tract respirator superior [11].

BIBLIOGRAFIE

1. Horvath I, De Jongsteîî JC. Exhaled Biomarkers. European Respiratory Society Monographs. No 49/sept 2010
2. Dweik RA, Peter B, et al. On behalf of the American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. 2011
3. Pignatti P, Visca D, Loukides S, et al. A snapshot of exhaled nitric oxide and asthma characteristics: experience from high to low income countries Pulmonology.Oct.2020
4. Hofer M, Mueller L, Rechsteiner T, et al. Extended Nitric Oxide Measurements in Exhaled Air of Cystic Fibrosis and Healthy Adults Lung (2009) 187:307-313
5. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. Eur Respir J 2005; 26: 523-548 DOI: 10.1183/09031936.05.00029705
6. World Health Organization. Carbon monoxide. Air quality guidelines global update Copenhagen, World Health Organization, 2005;13
7. Deveci SE, Deveci F, Açik Y, Ozan AT. The measurement of exhaled carbon monoxide in healthy smokers and non-smokers. Respir Med. 2004 Jun;98(6):551-6
8. Middleton ET, Morice AH. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. Chest.2000 Mar;117(3):758-63
9. Bowler RP, Barnes PJ, Crapo JD. The role of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. COPD 2004;1(2):255-77
10. Antuni JD, Kharitonov SA, Hughes D, et al. Increase in exhaled carbon monoxide during exacerbations of cystic fibrosis. Thorax 2000 Feb;55(2):138-42
11. Yamaya M, Sekizawa K, Ishizuka S, et al. Increased carbon monoxide in exhaled air of subjects with upper respiratory tract infections. Am J Respir Crit Care Med. 1998 Jul;158(1):311-4

5

RADIOGRAFIA TORACICĂ PENTRU PNEUMOLOG

Doina Adina Todea

Examinarea radiologică ocupă un loc important în stabilirea diagnosticului și a managementului bolilor pleuro-pulmonare, cu toate că informațiile oferite de examinare sunt adesea incomplete/dificil de interpretat și necesită un operator/cadru medical cu experiență pentru a avea un diagnostic de certitudine. Odată cu avansarea tehnologica, s-au dezvoltat noi tehnici imagistice de mare precizie (tomografia computerizată, ecografia toracică, rezonanța magnetică nucleară) care au devenit complementare radiografiei standard, dar care nu au înlocuito, menținându-și utilitatea și astăzi, având în vedere avantajele oferite de aceasta (este o metodă obiectivă, reprezintă un document care să se poată compara cu alte imagini, in dinamica, poate pune în evidență leziunile mici chiar de câțiva milimetri, iradierea bolnavului este mai mică permițând achiziția în dinamică pe tot parcursul bolii).

Radiografia toracică

Reprezintă examinarea de bază în investigarea patologiei pleuro-pulmonare; aceasta este efectuată în cel puțin două incidențe perpendiculare:

a. Incidența postero-anterioară PA: se realizează în inspir forțat, asezând pacientul cu fața anterioară a toracelui pe caseta ce conține filmul, tubul fiind la o distanța de aproximativ de 1,8-2 m (teleradiografia) de pacient, pentru a evita mărirea sau deformarea organelor toracice. Pentru achiziția imaginilor se folosesc regimuri diferite de raze (raze moi sau dure) adaptate patologiei suspectate, care prin absorbția inegală a razelor determină „relieful radiologic"constituit din nuanțe de umbră și nuanțe de lumină (grade de opacitate și grade de transparență) care creează contrastul natural între diferite organe și țesuturi, având ca rezultat imaginea radiologică care redă forma acestor organe și, de multe ori, structura țesuturilor.

b. Incidența antero-posterioară AP: efectuată în cazul pacienților greu mobilizabili/imobilizați la pat, ce nu pot menține ortostatismul (caseta ce conține filmul fiind plasată posterior de torace), situație în care nu se pot aprecia corect dimensiunea siluetei cordului (ce apare mărită), iar coastele sunt orizontalizate.

c. Radiografia de profil (drept și stâng numite și laterale): se practică în completarea radiografiei PA pentru stabilirea localizării cu exactitate a leziunilor și totodată, o mai bună caracterizare a colecțiilor pleurale.

Interpretarea imaginilor radiologice se realizează prin:

• privirea în ansamblu a imaginii studiate, cu stabilirea incidenței utilizate, orientarea corecta a imaginii folosindu-ne de diferiți markeri radioopaci atașați pacientului de către tehnician înainte de achiziție, apoi se examinează: forma, dimensiunea, simetria și scheletul cutiei toracice, urmat de interpretarea propriu-zisă conform elementelor de semiologie radiologică observate.

În prima etapă are loc aprecierea unei calități corespunzătoare a achiziției, ce impune:

• poziționarea corectă, fiind apreciată prin simetria extremităților interne ale claviculelor în raport cu apofizele spinoase ale primelor vertebre dorsale

• inspirul profund, fiind validat de vizibilitatea a minimum primelor 5 arcuri costale anterioare, proiectate deasupra diafragmului;

• apnee strictă, cu absența artefactelor date de mișcarea diafragmelor;

• expunere corespunzătoare, dată de vizibilitatea ramurilor de diviziune ale arterelor pulmonare în parenchimul pulmonar și o bună vizualizare a mediastinului.

În a doua etapă se analizează:

• conținătorul: coloana vertebrală, coaste, părți moi toracice (perete toracic, sân diafragm, abdomen subdiafragmatic)

• conținutul: plămân, vasele mari, pleură (sinusurile costodiafragmatice) și mediastinul.

Dacă radiografia efectuată în incidență PA este efectuată corect, permite vizualizarea:

• cele două porțiuni transparente situate de o parte și de alta a umbrei mediastinale, corespunzătoare câmpului pulmonar drept și stâng, având formă triunghiulară cu vârful cranial și baza spre diafragme.

• umbra mediastinului, mai îngustă cranial și mai largă spre diafragm (fig. 5.1).

Pe radiografia toracică standard, marginea stângă a mediastinului este formată de sus în jos din artera subclaviculară stângă, butonul aortic, infundibulul pulmonar cu trunchiul arterei pulmonare și marginea ventriculului stâng). Marginea dreaptă este formată din vena cava superioara, urechiușa dreaptă și vena cavă inferioară.

În mod normal diafragmul stang este situat mai jos decât cel drept, hemidiafragmul drept fiind situat între coasta a 5-a și jumătatea spațiului dintre coastele 6 și 7. Diafragmul reprezintă astfel o demarcare netă între hipertransparența campilor pulmonari și opacitatea dată de viscerele abdominale. În cazul existenței unui pneumoperitoneu, acesta devine vizibil prin interpunerea unei noi zone de transparență între diafragm și opacitatea viscerelor, de cele mai multe ori de formă semilunară.

Traheea apare ca o imagine transparentă proiectată anterior de primele 4-5 vertebre dorsale, care sunt singurele ce se pot observa, restul fiind acoperite de umbra mediastinală.

Regiunea hilului pulmonar se proiectează în condiții normale, sub forma unor opacități în formă de virgulă (sau aripă de pasăre) de aspect hilifug spre cupola diafragmatică. Opacitățile sunt determinate de ramurile arterelor pulmonare, ramificațiile acestora alcătuind desenul pulmonar, restul elemen-

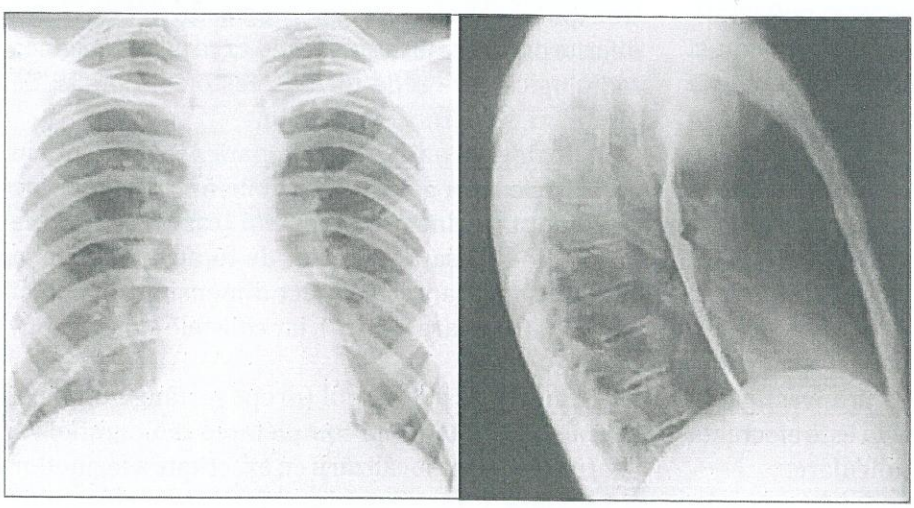


Fig.5.1. Imagine toracică normală-față și profil drept

telor anatomice din hil (bronșii mijlocii, ganglioni, limfatice, vene pulmonare țesutul conjunctiv din spatiile interstițiale) nu produc modificări asupra imaginii radiologice decât prin sumație în cazul unui plamân indemn. În dreapta opacitățile sunt mai evidente și mai nete decât în stânga, unde sunt parțial mascate de umbra cordului (fig. 5.2). Din această cauză imaginea radiologică a hilului stâng este de cele mai multe ori dificil de interpretat.

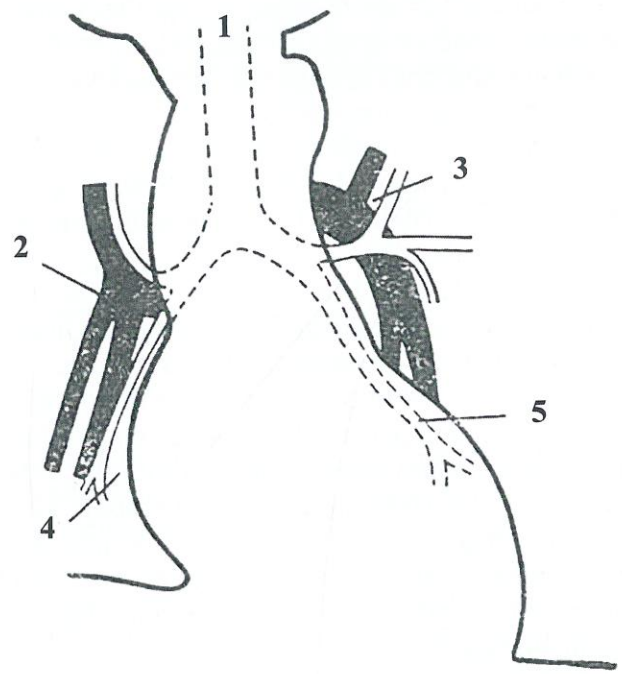


Fig.5.2. Conținutul hilului pulmonar: 1. traheea; 2.artera pulmonară dreaptă cu ramurile sale; 3. artera pulmonară stângă cu ramurile sale; 4. spațiul intercardiovascular; 5. bronșia lobului inferior stâng mascată de umbra cordului

Trebuie menționat faptul că bronsiile nu se observă pe imaginea radiologică normală, traiectul lor urmând pe cel al arterelor, excepție traheea, bronsiile mari și bronsia lobara a LID (ocazional). Însă, acestea se pot vizualiza ca cercuri hipertransparente în cazul în care fasciculul de raze X le surprinde paralel.

Pe radiografia standard în inspirul profund, diafragmul drept este situat la nivelul extremității anterioare a celei de-a 5 a coaste; cupola este în general mai înaltă în dreapta cu aproximativ jumătate de spațiu intercostal (fig. 5.3); grosimea cupolei

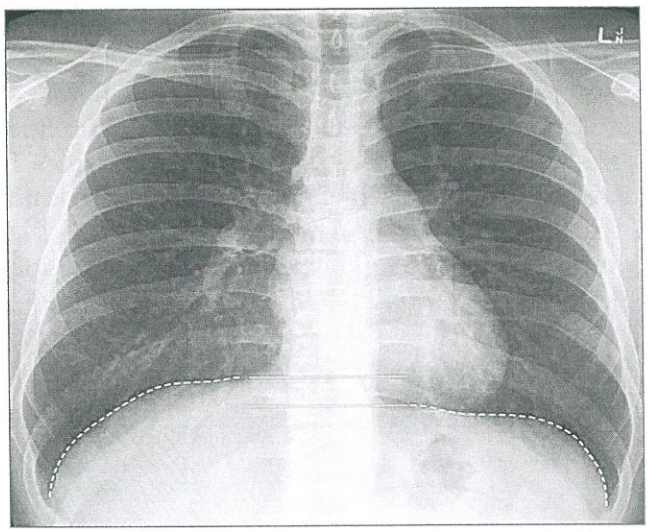


Fig.5.3. Aspectul fiziologic al diafragmelor

normale este redusă în jur de 1-3 mm; poate fi polilobată fără a avea semnificație patologică. La subiecții longilini și în inspirul profund, cupolele pot fi aplatizate sau cu aspect festonat în raport cu inserția diferitelor fascicule musculare.

Racordajul între diafragm și cutia toracică, respectiv mediastin, formează sinusul costodiafragmatic și sinusul cardiofrenic. În cel cardiodiafragmatic stâng se poate decela o «umbrire» triunghiulară dată de paniculul adipos al vârfului cordului (descris de către Schwarz), fără semnificație patologică.

Datorită multiplelor suprapuneri de părți osoase și moi peste transparența câmpilor pulmonari, examinatorul trebuie sa le cunoască și să le sustragă sistematic în timpul interpretării pentru a evita descrierea acestora ca patologic.

Părțile moi formate din pielea, țesutul celular subcutanat, diferite grupe musculare care determină interpuneri radiologice în anumite condiții; se pot descrie (fig. 5.4):

a. vârful plămânilor poate fi umbrit simetric în porțiunea medială de mușchiul sternocleidomastoidian, care este net delimitat în afară de o linie oblică dată de tegumentele care-l acoperă devenind tangente la fasciculul de raze X.

b. deasupra claviculei apare o bandă opacă îngustă determinată de tegumentele care o acoperă, care

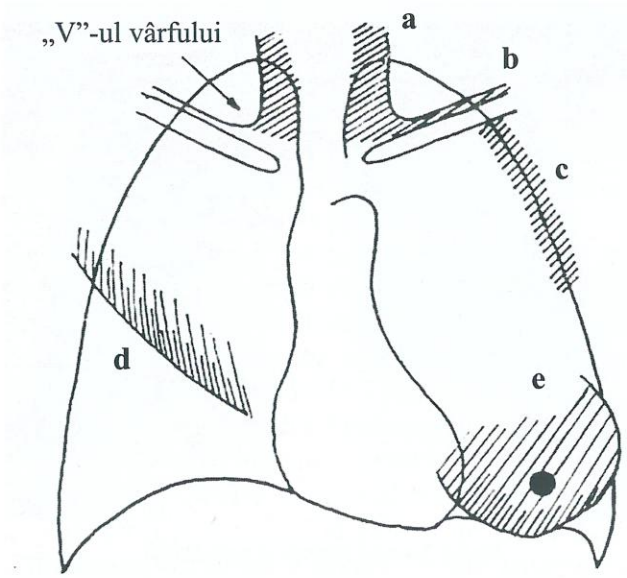


Fig.5.4. Părțile moi ale toracelui care determină umbre pe radiografia pulmonară cu explicație în text [3]

se prelungesc ortorentgenograd în gropița claviculei, realizând linia satelită opacă paralelă cu clavicula (a. și b. realizează imaginea denumită „V" ul sau linia curbă a vârfului).

c. în regiunea axilară musculatura centurii scapulare determină o umbră difuză mai ales în cazul în care omoplații nu au fost scoși complet din câmpul radiografic.

d. mușchiul pectoral poate fi recunoscut mai ales în dreapta; apare ca o umbră difuză cu limita inferioară netă, oblică în sus și în afară care întretaie și depășește conturul axilar al hemitoracelui

e. la femeie baza plămânului poate fi umbrită la nivelul sânilor și mamelonului; când este exprimat mai ales într-o parte, poate fi interpretat eronat uneori ca nodul pulmonar solitar, astfel imaginea de profil devine necesară și tranșează de cele mai multe ori suspiciunea.

Componentele osoase ale toracelui condiționează forma și configurația acestuia. Pe radiografia din față fiecare coastă apare constituită din două arcuri formând între ele un unghi pe linia axilară, datorită poziției oblice a coastei față de fasciculul de raze X. Arcul posterior prezintă concavitatea în jos și se proiectează deasupra arcului anterior corespunzător care este situat mai jos și are concavitatea cranială și este mai scurt.

Cartilajele costale nu se observă radiologic până în a treia decadă a vieții, când încep depunerile calcare la nivelul primului cartilaj costal, ulterior putându-se calcifica și celelalte sub formă de benzi care se succed cranio-caudal de-o parte și de alta a sternului, putând da false imagini patologice predominant în regiunea intercleidohilară.

Clavicula se proiectează pe radiografia standard cu toate caracterele ei anatomice și împarte aria pulmonară în două regiuni, una superioară a vârfului pulmonar și una subclaviculară.

Sternul nu se vede pe radiografiile din față corect efectuate, doar unghiul superior din stânga sau din dreapta manubriului. Devine mai bine interpretabil pe radiografiile oblice.

Omoplatul nu se proiectează în ariile pulmonare dacă brațele pacientului au o poziție corectă în timpul examinării cu abducție și rotație înăuntru.

Coloana vertebrală se observă pe radiografiile de față deasupra pedicululuí vascular, mai jos fiind mascată de umbra vaselor mari și a cordului. Atfel, din coloana vertebrală toracică nu trebuie să se vadă decât primele 4-5 vertebre, care apar prin transparența dată de trahee, restul coloanei fiind acoperită de umbra mediastinală (in condițiile unui regim de raze corect).

Radiografia de profil este importantă pentru că permite localizarea mai concretă a diferitelor organe sau a leziunilor patologice, precum și aprecierea lor tridimensională. Imaginea de profil a toracelui are aspect de ogivă, fiind ocupată de două formațiuni opace - posterior coloana vertebrală, iar anterior cordul și pediculul vascular.

De asemenea profilul permite vizualizarea celor două zone transparente (fig. 5.5), una (a) în formă de bandă la nivelul mediastinului posterior, între coloană și limita posterioară a siluetei cardiovasculare (spațiul retrotraheal și retrocardiac) și o a doua (b) în formă triunghiulară cu baza în sus, situată între stern și fața anterioară a pediculului vascular (spațiul clar retrosternal al lui Grawitz).

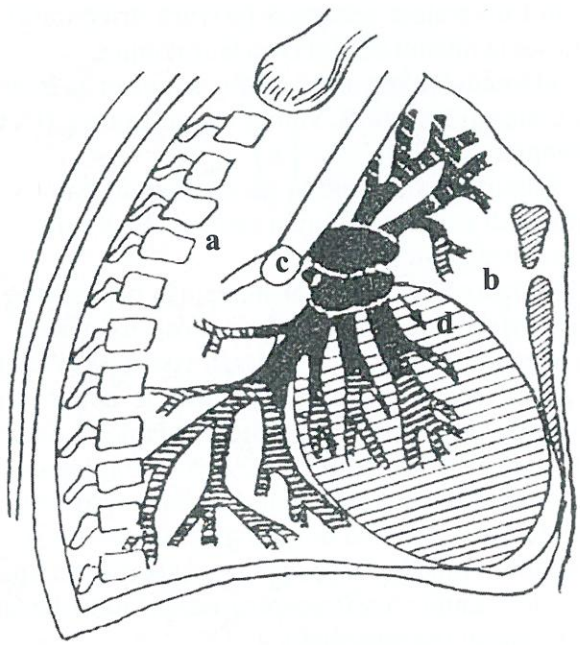


Fig.5.5. Imaginea din profil a toracelui: **a.** spațiul retrotraheal și retrocardiac; **b.** spațiul clar aerian retrosternal; **c.** hilul aerian; **d.** hilul vascular (explicație în text, [3]

În mediastin se vizualizează imaginea traheei care se traduce printr-o bandă transparentă ce coboară din porțiunea superioară a regiunii cervicale și se bifurcă la nivelul corpului vertebral T4 (T5). Bronșiile principale se pot urmări pe o lungime de 2-3 cm, iar cele mai înguste se observă ortograd. La nivel subcarinal, unghiul de deschidere este în medie de 71^0. O lărgire excesivă a acestui unghi poate sugera procese adenopatice de vecinătate.

În fața acestuia se proiectează o opacitate (d) de la care pornesc prelungiri spre lobul superior și inferior ale plămânului. Această opacitate denumită hilul vascular, este constituită din arterele pulmonare, vizibile ortograd și suprapuse (dreapta cu stânga), iar prelungirile sunt ramurile acestora.

La nivelul pleurei, fundurile de sac posterioare sunt ascuțite și profunde, dreptul fiind mai mare decât în stânga. Fundurile de sac anterioare sunt asimetrice, dreptul fiind mai rotunjit, iar stângul este variabil, fiind absent uneori. În mod normal, pleura nu determină imagine radiologică decât în situațiile când este văzută tangențial (ortograd) sau când este contrastată negativ prin aer pe ambele ei fețe, situație frecventă în cadrul pneumotoracelui.

Pe imaginea de profil drept (fig. 5.6), scizura oblică (a) pornește de la nivelul corpului vertebral T3, coasta 3, dinspre posterior spre anterior, are o direcție oblică în jos și înainte și atinge diafragmul la 2 -3 cm în spatele sternului. Scizura orizontală (b) din dreapta, se detașează din cea oblică la nivelul hilului aerian, este orientată spre stern și merge paralel cu coasta 4.

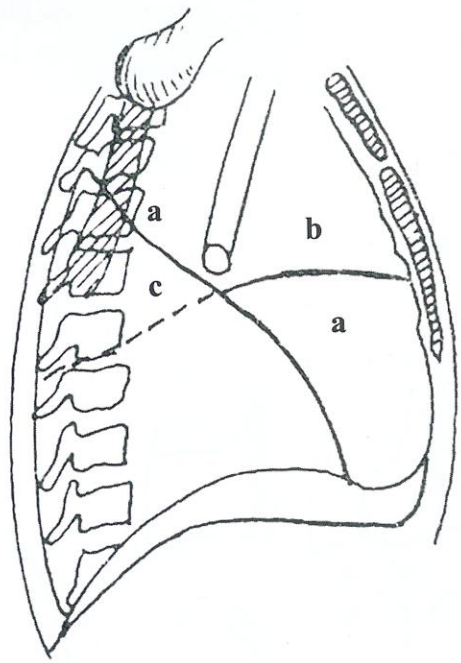


Fig.5.6. Radiografie pulmonară din profil cu vizualizarea scizurilor pulmonare, cu explicație în text [3]

Scizurile și segmentația pulmonară

Plămânii sunt împărțiți în lobi de către scizuri (fig. 5.7 și 5.8, cu descrierea segmentației mai jos în fig. 5.11), în care pătrunde pleura viscerală.

Plămânul drept are trei lobi (superior, mediu și inferior) separați de două scizuri.

- Marea scizură (scizura oblică) separă lobul inferior de cel mediu și superior avand un traiect oblic, cu orientare în jos și în față.
- Mica scizură separă lobul mediu de cel superior

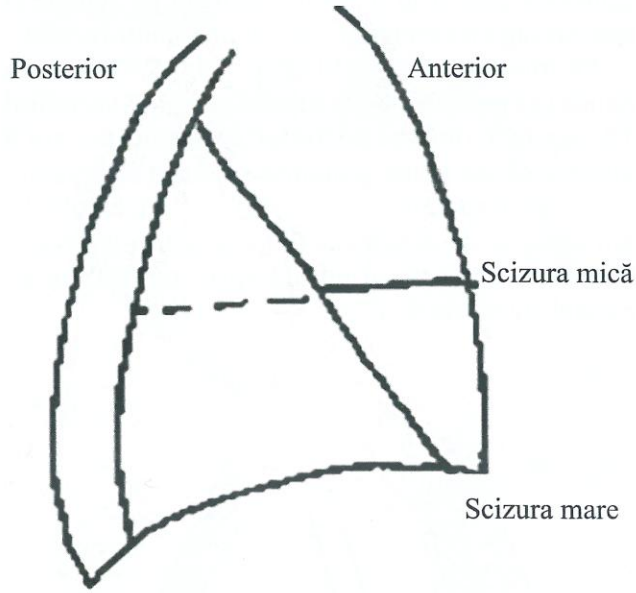


Fig.5.7. Scizurile: mare și mică, vedere de profil

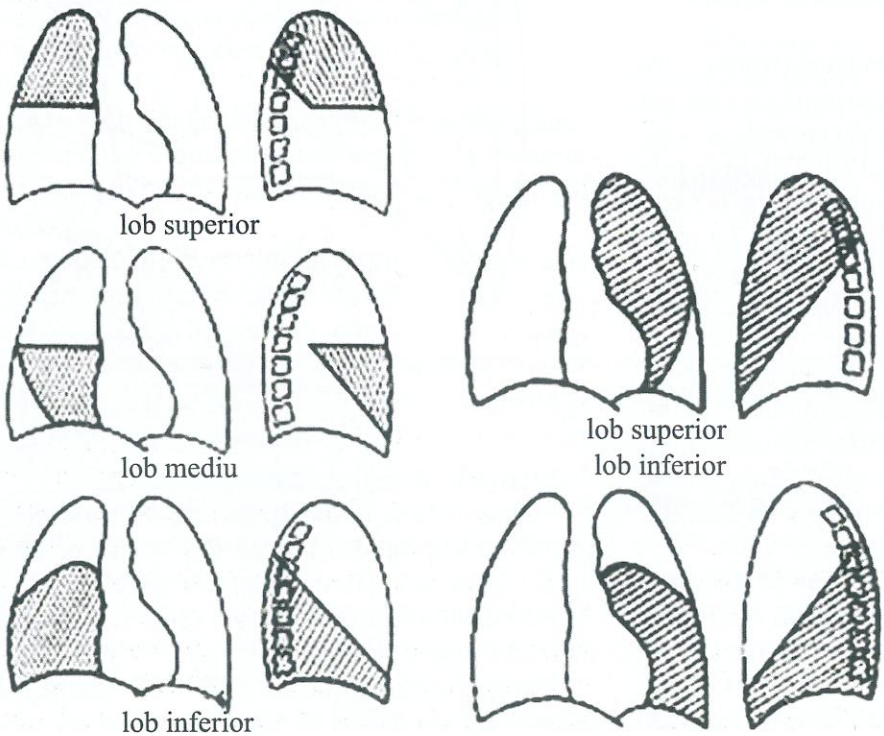


Fig.5.8. Lobii pulmonari

având un traiect orizontal (scizura orizontală); se unește la nivelul hilului cu scizura oblică.

Plămânul stâng are doi lobi, superior și inferior și o singură scizură, simetrică cu marea scizură dreaptă.

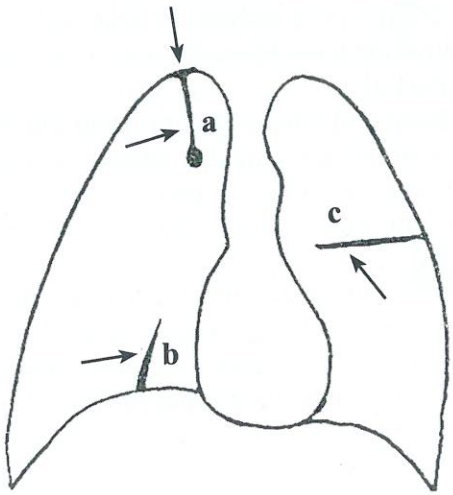
Scizurile sunt vizibile pe radiografii sub forma unor linii opace fine numai cand razele X sunt paralele cu traiectul lor.

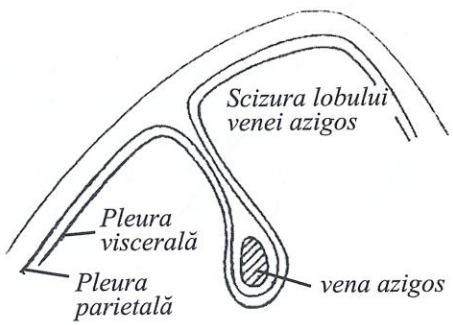
Divizarea bronșiilor principale în bronșii secundare însoțite de ramurile vasculare corespondente, determină formarea de teritorii ventilate și irigate separat (independente), vulnerabile pentru dezvoltarea unor procese patologice izolate. Acestea sunt segmentele pulmonare. Astfel, lobul superior drept are trei segmente: apical, anterior și posterior; lobul mediu prezintă două segmente: lateral și medial; lobul inferior drept are cinci segmente: apical (Fowler), anterobazal, postero-bazal, latero-bazal și mediobazal (paracardiac).

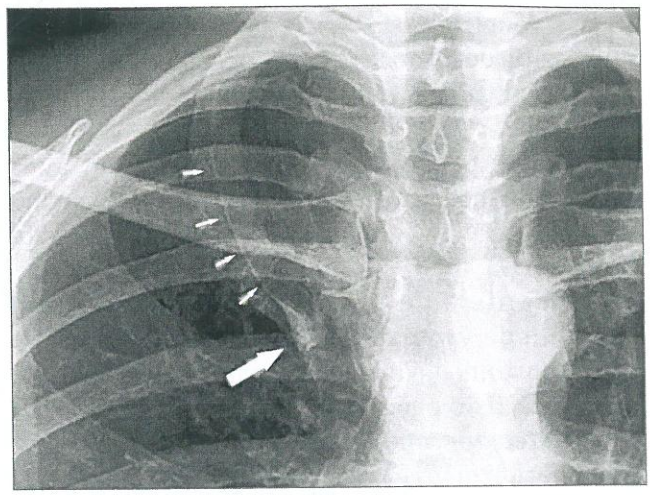
Lobul superior stang: apical posterior, anterior, lingular superior și lingular inferior, iar lobul inferior stang: apico-bazal, antero-bazal, postero-bazal, latero-bazal și medio-bazal (care lipsește de cele mai multe ori).

Scizurile supranumerare (fig. 5.9)

a. Mezoul azygos se proiectează ca o linie subțire ce pornește din umbra triunghiulară situată pe conturul vârfului plămânului drept și ajunge la bulbul ectopic al venei azygos (comparativ ca aspect radiologic cu o lacrimă ce se prelinge pe obraz), delimitând astfel în parenchimul lobului superior, lobul supranumerar paramediastinal al lui Wrisberg (a). Scizura venei azygos poate îmbrăca diferite aspecte,







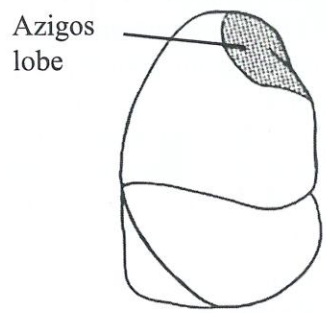


Fig.5.9. Scizurile supranumerare: a. bulbul venei azygos cu scizura care delimitează lobul intermediar; b. scizura infracardiacă; c. scizura orizontală stângă [3]

delimitând din segmentul apical al lobului superior un teritoriu variabil ca întindere, adeseori hipoventilat sau atelectaziat, ca urmare a hipoventilației insuficiente ce poate ridica dificultăți de diagnostic diferențial datorită variabilității sale (posibilă formatiune tumorală) și care necesită continuarea examinarii prin computer tomografie.

b. Scizura infracardiacă (accesorie inferioară) izolează în dreapta un lob supranumerar ce apare cu o frecvență de până la 5-20% din cazuri (b).

c. În aproximativ 15-20% din situații poate exista o *scizură supranumerară orizontală posterioară* (c), completă sau incompletă, ce separă vârful lobului inferior, delimitând astfel lobul intermediar al lui Deve de restul lobului respectiv.

Pe lângă incidențele obligatorii, de față, postero-anterioară și cea de profil, se pot efectua o serie de incidențe complementare cu rol în obiectivarea unor leziuni inaparente pe radiografia standard sau a acelor leziuni/modificări ce necesitau informații suplimentare pentru stabilirea diagnosticului; însă aceste incidențe au fost înlocuite în prezent de examinarea computer tomografica și ecografie toracică:

- în expir pentru evidențierea unui pneumotorace minim
- în decubit lateral pentru mobilizarea unui epanșament pleural lichidian în cantitate redusă
- pe clișee în manoperele Valsalva și Muller, variațiile de presiune transtoracică create, pot modifica structurile mediastinale de natură venoasă; în practică sunt utilizate pentru diferențierea unei vene azygos dilatate de o adenopatie vecină cu crosa acesteia. Manopera Valsalva (expir forțat cu glota închisă) antrenează diminuarea vascularizației pulmonare și a calibrului crosei venei azygos, iar manopera Muller (inspir cu glota închisă) antrenează

creşterea vascularizaţiei pulmonare şi implicit a calibrului venei azygos;

• poziţia de lordoză permite degajarea vârfurilor pentru analiza mai bună a regiunilor sub- şi retroclaviculare

• incidenţele oblice şi tangenţiale pot avea importanţă în lecturarea plăcilor pleurale cu sediul postero sau antero-lateral, pentru elementele mediastinale.

Segmentele de ventilaţie pulmonare. Prin segmente de ventilaţie şi circulaţie pulmonară se înţeleg porţiuni din lobii pulmonari care au o unitate anatomică, fiziologică si patologică autonomă.

Unitatea anatomică constă din porţiuni din lobii pulmonari, izolate între ele prin septuri conjuctive sau pleurale, cu bronhii şi vase proprii.

Unitatea fiziologică este reprezentată de fiecare segment cu o bronhie şi vase sanguine proprii, care are şi o funcţionalitate proprie.

Unitatea patologică constă din aceea că numeroase afecţiuni se localizează cu predilecţie la una sau mai multe segmente pulmonare, realizând anumite aspecte clinico-radiologice.

Pentru studiul segmentelor de ventilaţie, pacientul este examinat în mai multe incidenţe şi radiografiile vor fi realizate obligatoriu din faţă şi profil. În mod clasic, se descriu 3 lobi în plămânul drept şi 2 în cel stâng, însă în aproximativ 15% din cazuri se găsesc 2 lobi la dreapta şi în 9% din cazuri există şi în plămânul stâng un lob mjlociu.

Ramificaţiile tractului traheo-bronşic şi segmentele de ventilaţie (fig. 5.10 şi 5.11). Traheea, ce apare ca o imagine transparentă, proiectată pe opacitatea primelor 4-5 vertebre dorsal, se împarte la nivelul vertebrei T4 în două bronşii principale, dreapta şi stânga, ce realizează între ele un unghi de 70^0-80^0, care se împart fiecare în trunchiuri lobare. Între bronşiile principale se află pintenele traheal (carena).

Din **bronşia principală dreaptă,** la o distanţă de 2,5 cm de bifurcaţia traheei, se desprinde trunchiul lobar superior, trunchiul lobar mijlociu şi trunchiul lobar inferior.

Din trunchiul lobar superior drept iau naştere 3 bronsii segmentare, care dau naştere la segmentele de ventilaţie 1– apical, 2– posterior sau dorsal, 3– anterior sau ventral. Inconstant există şi un segment axilar (3x).

Din trunchiul lobar mijlociu, care se desprinde de pe faţa anterioară a bronsiei principale, la ora 12, se împarte în două ramuri: 4– un ram postero-extern (lateral) care merge la segmentul de ventilaţie cu acelaşi nume şi 5– un ram antero-intern (medial), care ajunge la segmentul de ventilaţie antero-intern.

Trunchiul lobar inferior continuă bronşia principală (inclusiv bronşia intermediară) şi se împarte în 5 ramuri: 6– o ramură mare numită bronhia lui Nelson care merge posterior şi ventilează segmentul apical al lobului inferior, cunoscut sub numele de segmentul superior (vârful lui Fowler). Ramura infracardiacă ventilează segmentul cu acelaşi

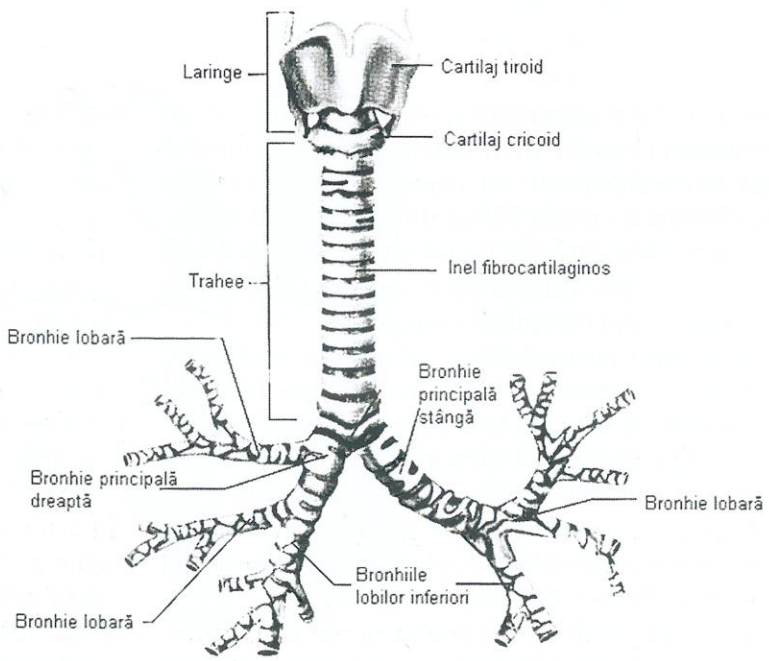


Fig.5.10. Ramificaţiile traheo bronşice (sursa veritasvalentin.wordpress.com 2016)

nume 7 când este izolat de scizura supranumerară poartă denumirea de lob infracardiac). Ramurile de terminație ale trunchiului lobar inferior sunt: ramura anterioară pentru segmentul de ventilație bazal anterior (8), ramura laterală la segmentul bazal extern (9) și ramura posterioară pentru segmentul bazal posterior (10).

Arborele bronșic stâng. Din bronsia principală stângă iau naștere două trunchiuri lobare: superior și inferior.

Din trunchiul lobar superior iau naștere două trunchiuri bronșice din care se desprind bronșiile segmentare echivalente cu cele care în dreapta merg la lobul superior (numit în stânga culmen) și la lobul mijlociu (numit lingulă/ care corespunde trunchiului lobar mijlociu drept). Din trunchiul lobar superior stâng (culmen) iau naștere ramurile apicodorsală și anterioară. Din trunchiul inferior al lingulei iau naștere 2 ramuri la fel ca în dreapta, lingular superior (4) și inferior (5). Din trunchiul lobar inferior stang, iau naștere numai 3 ramuri: ventro-paracardiac, latero-bazal și posterobazal.

Așadar, în lobul superior stâng avem aceleași segmente ca în dreapta. Lingula corespunde lobului mijlociu drept.

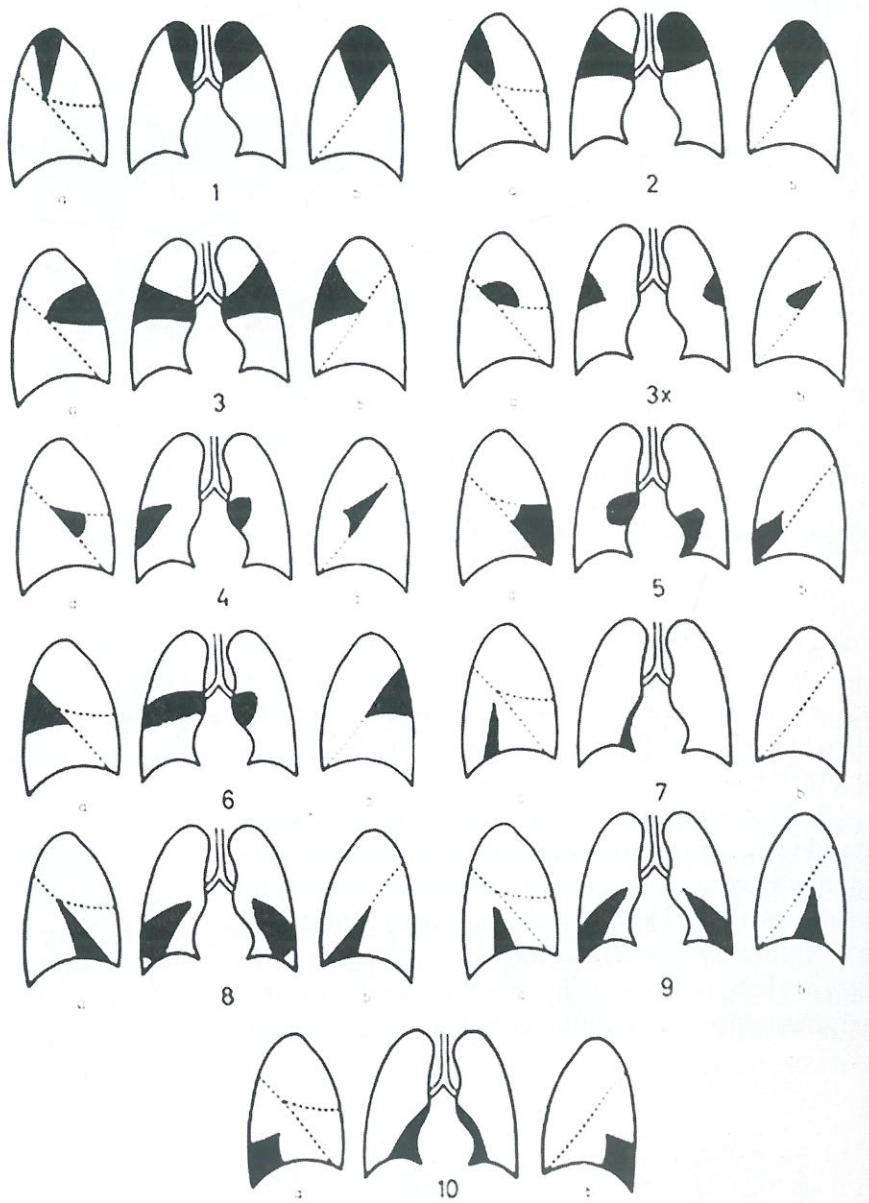


Fig.5.11. Segmentele de ventilație corespunzătoare ramificațiilor bronșice în dreapta/ 1– segment apical; 2– posterior; 3– anterior; 3x– axilar; 4– posteroextern; 5– posterointern; 6– Fowler; 7– bazal medial; 8– bazal anterior; 9– bazal lateral și 10– bazal posterior

Anatomic, fiecare segment de ventilatie pulmonara are forma de piramida cu varful orientat spre hil si baza spre cutia toracica sau diafragm.

Proiectarea anatomoradiologică a segmentelor de ventilație pulmonare. Pentru studiul segmentelor de ventilație, pacientul este examinat în mai multe incidețe și radiografiile vor fi realizate obligatoriu din față și profil.

A. Segmentele de ventilație ale plămânului drept

Lobul superior drept. LSD (fig. 5.12) ocupă porțiunea anterioară a jumătății superioare a hemitoracelui și corespunde superior vârfului cutiei

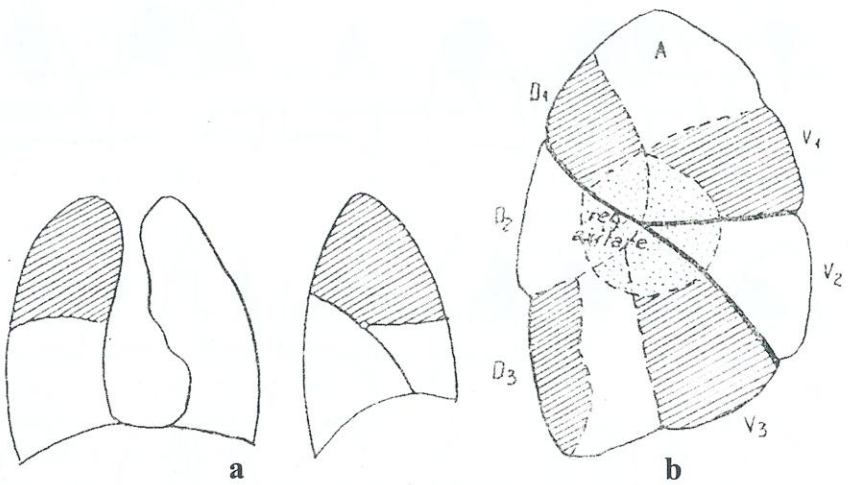


Fig.5.12. **a.**localizarea lobului superior drept; **b.**lobii şi segmentele de ventilaţie ale plămânului drept, văzut pe linia axilară [3]

toracice, iar posterior, lateral şi anterior, primelor 4 coaste. Baza lobului este delimitată de marea şi mica scizură, care fac între ele un unghi obtuz. LSD este format din 3/4 segmente de ventilaţie – apical, posterior, anterior şi uneori, cel axilar.

1. Segmentul apical (fig. 5.13) în caz de afectare patologică se proiectează *din faţă* ca o umbrire triunghiulară juxtamediastinală cu baza superior şi vârful la hil, are o latură la mediastin cu care se confundă şi o alta (limita externă) imprecisă, pierzîndu-se treptat spre luminozitatea plămânului. Clavicula împarte segmentul în două regiuni: varful/apical (supraclavicular) si intercleido-hilar (Leon-Bernard). *Pe profil* apare ca o opacitate triunghiulară, localizată median, iar în sens antero-posterior este situată în acelaşi plan cu hilul aerian: baza este cranial, cu varful orientat în jos spre hil, limita anterioară spre segmentul anterior al LSD, iar limita posterioară spre segmentul posterior al LSD

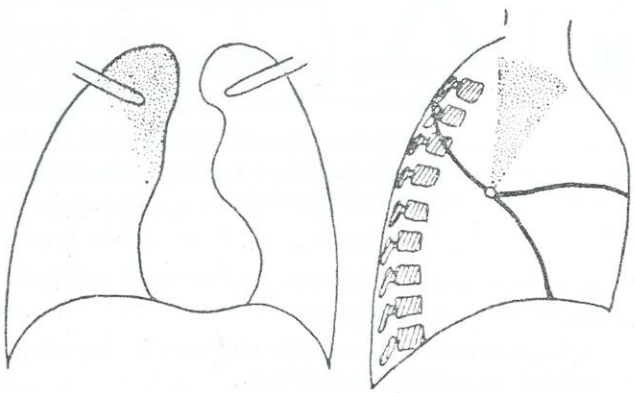


Fig.5.13. Segmentul apical al lobului superior drept în proiecţia din faţă şi de profil [3]

2. Segmentul posterior al LSD (fig. 5.14) are anatomic aspectul de piramidă trunchiată, iar pe imaginea *din faţă* apare ca o opacitate triunghiulară cu baza la peretele axilar toracic şi vârful spre hil. Marginea inferioară este netă datorită unei porţiuni a scizurii orizontale, iar latura superioară se pierde în regiunea subclaviculară spre segmental apical. *Din profil* are acelaşi aspect, însă baza triunghiului se proiectează la peretele posterior toracic şi coloană, iar vârful trunchiat este orientat anterior spre hil. Limita inferioară este netă formată din marea scizură şi o parte a micii scizuri, iar limita superioară se pierde spre segmental apical. Acest segment este interesat frecvent în pneumonii, abcese, tuberculoză.

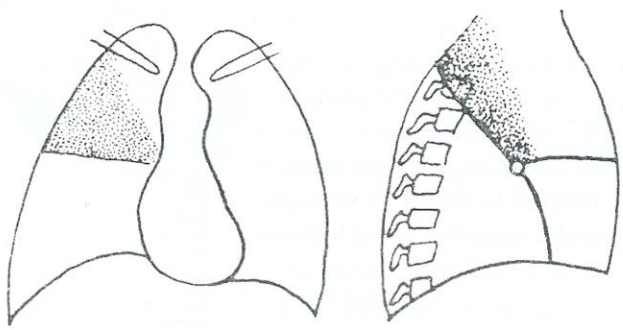


Fig.5.14. Segmentul de ventilaţie posterior al LSD din faţă şi profil [3]

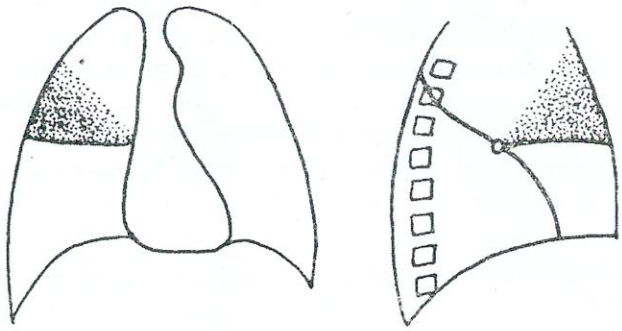


Fig.5.15. Segmentul de ventilație anterior al LSD din față și profil [3]

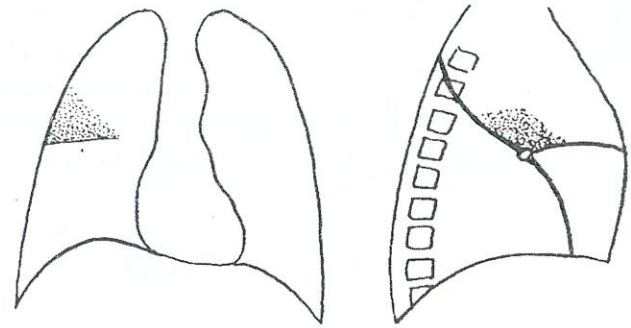


Fig.5.16. Segmentul de ventilație axilar al LSD/ față și profil [3]

3. Segmentul anterior/ventral (fig. 5.15) apare pe imaginea *din față* de aspect triunghiular cu baza la peretele axilar toracic și vârful spre hil. *Din profil* se proiectează ca un triunghi cu baza la peretele anterior thoracic, varful orientat posterior spre hil, limita inferioară este constituită din mica scizură si limita superioară se pierde spre segmental apical.

4. Segmentul axilar superior (fig. 5.16) este ventilat de o bronșie cu origine variabilă, de aceea și teritoriul segmentului poate avea sediu și forme variabile. *Din față* se proiectează a un triunghi sau bandă întinsă între peretele axilar toracic și hil, în lungul scizurii orizontale, cu limita inferioară este netă, scizurală si limita superioară se pierde spre regiunea subclaviculară. *Din profil* are aspectul unei opacități rombice deasupra hilului aerian, în fața coloanei, romb care are două laturi inferioare nete scizurale și două superioare pierdute spre sgmentul posterior și anterior.

Lobul mijlociu. LM (fig. 5.17). Fața anterioră a LM se proiectează la peretele toracic anterior drept între cartilajele costale 4 si se întinde de la stern spre linia axilară anterioară. Pe imaginea *din față* în cazul afectări patologice, LM apare ca o umbră ce ocupă jumătatea inferioară a hemitoracelui, de la hil la diafragm, pe care-l respectă în parte ca și transparența sinusului costodiafragmatic respectiv; limita superioară este netă (scizura orizontală), iar limita inferioară se pierde spre diafragm și sinusul costo-diafragmativ.

Prin așezarea pacientului *în lordoză* incidența Fleischner din față, umbra LM se „contractă", devine mai densă și are formă triunghiulară cu baza la mediasin și vârful spre peretele axilar toracic, cu ambele laturi nete, scizurale, realizînd imaginea „în pană" descrisă de Kopstein. Imaginea caracteristică a LM este *din profil* o opacitate triunghiulară cu baza la peretele toracic anterior și varful orientat posterior, la hil cu laturile nete, scizurale, cea superioară constituită de mica scizură, iar cea inferioară din marea scizură.

Segmentele LM (fig. 5.18 și 5.19) sunt

• antero-intern sau ventral mijlociu care pe radiografia *din față* apare ca o opacitate în ½ inferioară a hemitoracelui, iar *din profil* ca o umbră triunghiulară

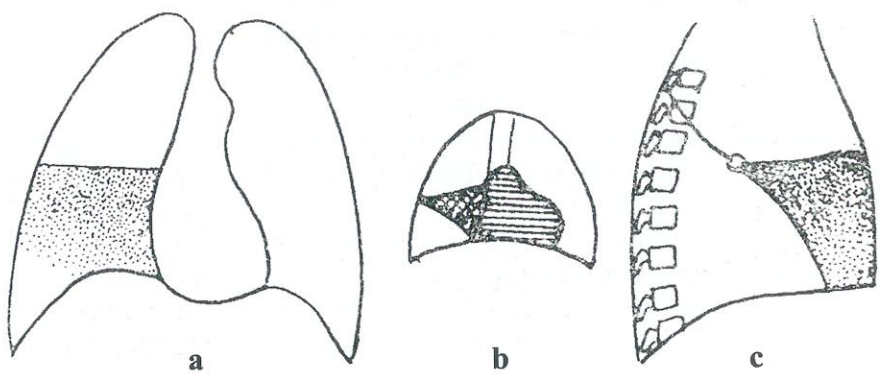


Fig.5.17. Lobul mijlociu (LM) – **a.** față, **b.** lordoză, **c.** profil [3]

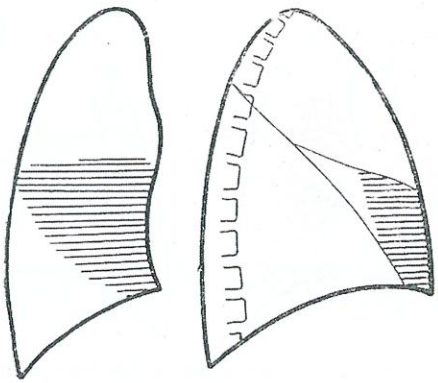


Fig.5.18. Segmentul antero-intern al LM – față și profil [3]

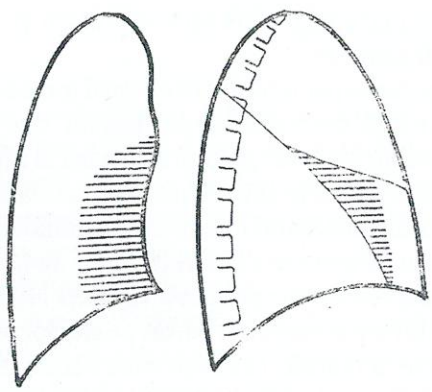


Fig.5.19. Segmentul postero-extern al LM – față și profil [3]

trunchiată spre hil, nefiind interesat parenchimul segmentului axilar mijlociu, care rămîne transparent

• postero-extern sau axilar mijlociu se traduce pe imaginea *din față* ca o umbrire triunghiulară (în bandă) ce se întinde între peretele axilar al toracelui și hil, cu limita superioară netă (mica scizură), iar cea inferioară pierdută. *Pe profil* descrie un mic triunghi constituit din porțiunea lobului mijlociu care nu era ocupată de segmentul antero-intern, delimitat de scizuri, cu vârful posterior la hil, cu baza anterior pierdută spre segmental alăturat

Lobul inferior. LI (fig. 5.20) ocupă partea infero-laterală și posterioară a plămânului. Afectarea în totalitate în cadrul proceselor patologice, determina ca LI sa apara pe imaginea *din față* ca opacifierea

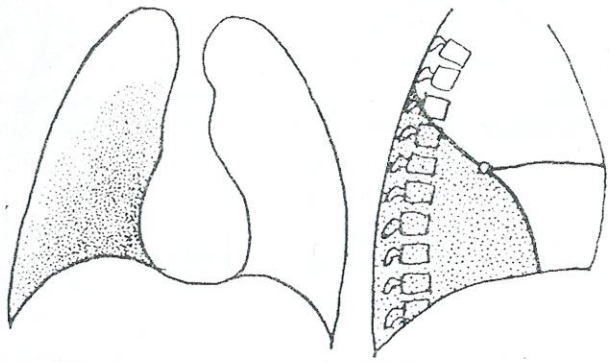


Fig.5.20. Lobul inferior, față și profil [3]

celor 2/3 inferioare ale hemitoracelui, vârful acestuia ajungând în spatele lobului superior pană la coasta a 3a. *Din profil* se observă că porțiunea cea mai importantă a lobului se află la peretele posterior al toracelui și ocupă aproape jumătatea postero-inferioară pulmoonara, fiind net delimitat anterior și superior prin marea scizură.

LI cuprinde 5 segmente de ventilație, cel mai important fiind cel posterior (vârful lui Fowler, fig. 5.21), care pe imaginea *din față* apare ca o umbrire asemănătoare LM, deoarece aria de proiecție a acestora este aproape aceeași. În numeroase situații acest segment se proiectează la nivelul hilului. *Din profil* imaginea este caracteristică, apare ca o umbră triunghiulară cu baza la peretele posterior al toracelui și vârful spre hil, cu latura antero-superioară

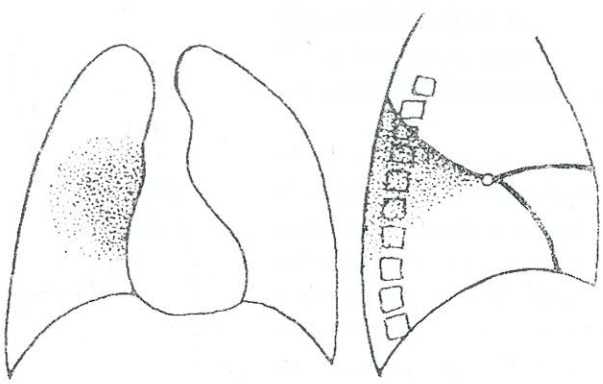


Fig.5.21. Segmentul apical al LI – vârful lui Fowler, față și profil [3]

precisă dată de marea scizură, iar cea inferioară pierdută sau delimitată de scizura supranumerară, situație în care constituie un lob aparte (descis de DEVE).

Baza LI este împățită în 4 segmente :

a. Bazal intern sau infracardiac se traduce pe radiografia *de față* ca o umbrire triunghiulară de-a lungul mediastinului, în sinusul cardio-diafragmatic, iar *din profil* triunghiul are baza pe diafragm, vârful la hil și laturile imprecise (fig. 5.22).

b. Bazal anterior sau ventral inferior produce pe imaginea *din față* o umbrire difuză supradiafragmatică, iar *pe profil* un aspect triunghiular cu baza la diafragm, vârful spre hil, fiind delimitat precis anterior prin juma inferioară a marii scizuri (fig. 5.23).

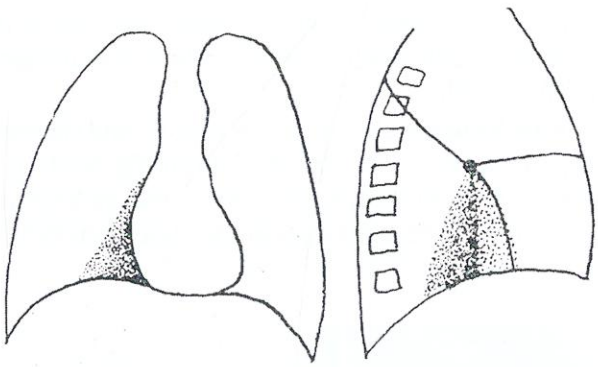


Fig.5.22. Segmentul bazal intern, față și profil [3]

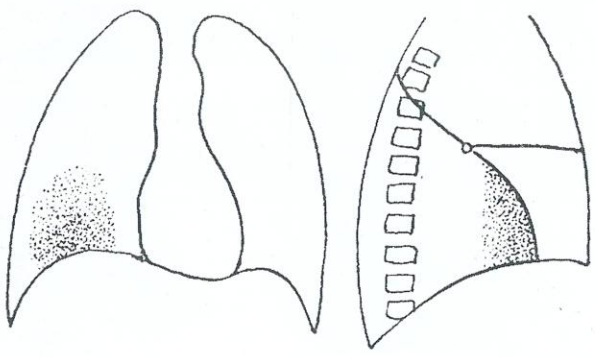


Fig.5.23. Segmentul bazal anterior, față și profil [3]

c. Bazal lateral sau terminal proiectat la percuția pulmonară între cele două linii axilare, se traduce radiologic *din față* ca o umbrire a bazei plămânului spre sinusul costodiafragmatic, iar *din profil* ca o opacitate triunghiulară situată înaintea coloanei, cu baza pe diafragm și vârful spre hil (fig. 5.24).

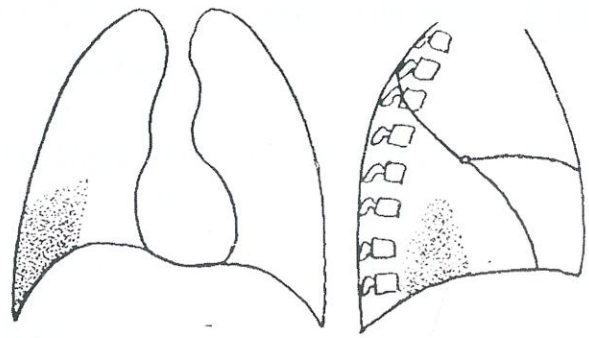


Fig.5.24. Segment bazal lateral, față și profil [3]

d. Bazal posterior sau dorsal inferior ocupă pe imaginea *din față* jumătatea medială a porțiunii bazale a plămânului (juxta-mediastinală), iar *din profil* apare ca o opacitate triunghiulară în sinusul costo-diafragmatic posterior cu vârful trunchiat superior (fig. 5.25).

B. Segmentele de ventilație ale plămânului stâng. Sunt asemănătoare celor din dreapta, dacă se ține seama de modul de ramificație a arborelui

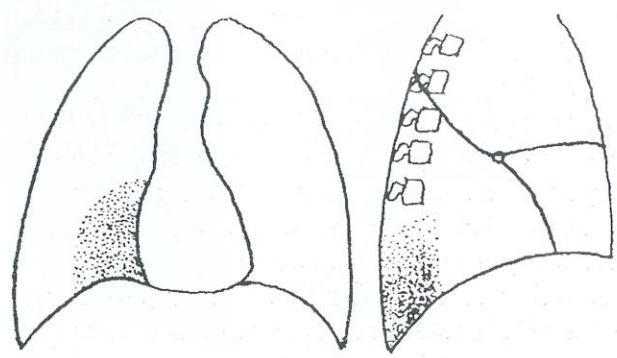


Fig.5.25. Segment bazal posterior, față și profil [3]

bronșic și faptul că în stânga prin lipsa scizurii orizontale, segmentele situate de-o parte și de alta a acesteia nu sunt delimitate precis. Zona culmen a lobului superior stang corespunde segmentelor echivalente ale lobului superior drept, iar lingula, porțiunea lobului superior stang corespunde segmentelor lobului mijlociu. La nivelul lobului inferior stîng lipsește segmentul infracardiac datorită dezvoltării cordului spre stânga.

Aspecte radiologice în atelectazia pulmonară

Atelectazia lobară. Atelectazia reprezintă pierderea de volum pulmonar a unui segment de ventilație (subsegmental, segmental, lobar sau un întreg plamân) datorat de cele mai multe unei obstrucții bronșice cu absorbția consecutivă a aerului din alveole (colaps alveolar). Orice atelectazie fără o cauză cunoscută necesită continuarea investigațiilor prin computer tomografie.

Aspectul radiologic poate fi acel al unei opacități bine delimitate în cazul unei obstrucții fixe de lungă durată, sau a unei voalări în cazul unei obstrucții parțiale cu resorbția incompletă a aerului din alveole. Menționăm că benzile atelectatice ce se regăsesc predominant bazal sunt o formă de atelectazie subsegmentară, dar care au ca mecanism de aparitie hipoventilația și nu obstrucția bronșică.

Asociat atelectazia se poate însoți de tracționarea homolaterală a mediastinului, ascensionarea diafragmului de aceiași parte și de modificări de emfizem compensator contralateral secundare pierderii de volum pulmonar.

Radiologic, aspectul atelectaziei lobare este caracteristic pentru fiecare lob în parte, aceasta fiind rezultatul de cele mai multe ori a unor formațiuni tumorale uneori inaparente radiologic:

• ***atelectazia LSS***: Lobul superior stâng colabează spre anterior și devine o foiță de țesut aplicată la peretele toracic anterior, conturând o opacitate voalată care se extinde caudal dinspre hilul stâng; este marcat printr-o voalare în jumătatea superioară a câmpului pulmonar stâng asociat cu ștergerea delimitării nete a marginii stângi a mediastinului și a cordului. Se mai asociază cu tracționarea spre anterior a scizurii oblice (vizibilă pe radiografia de profil) și ascensionarea diafragmului stâng (fig. 5.26)

• ***atelectazia LIS***: prin pierderea de volum, lobul inferior stâng este împins postero-inferior; apare pe radiografia standard ca o opacitate triunghiulară bine delimitata, cu vârful spre hil și baza spre diafragm, ce șterge conturul marginii stângi a mediastinului (cu apariția unui dublu contur al siluetei cordului). Se asociază pe imaginea de profil cu tracționarea postero-inferioară a scizurii oblice, cu hipotransparenta corpilor vertebrali toracali din jumătatea inferioară și cu ascensionarea diafragmului (fig. 5.27)

• ***atelectazia LSD***: apare pe radiografia standard ca o opacitate bine delimitată inferior (fig. 5.28) (prin scizura orizontală tracționată) ce șterge conturul marginii drepte a mediastinului deasupra hilului.

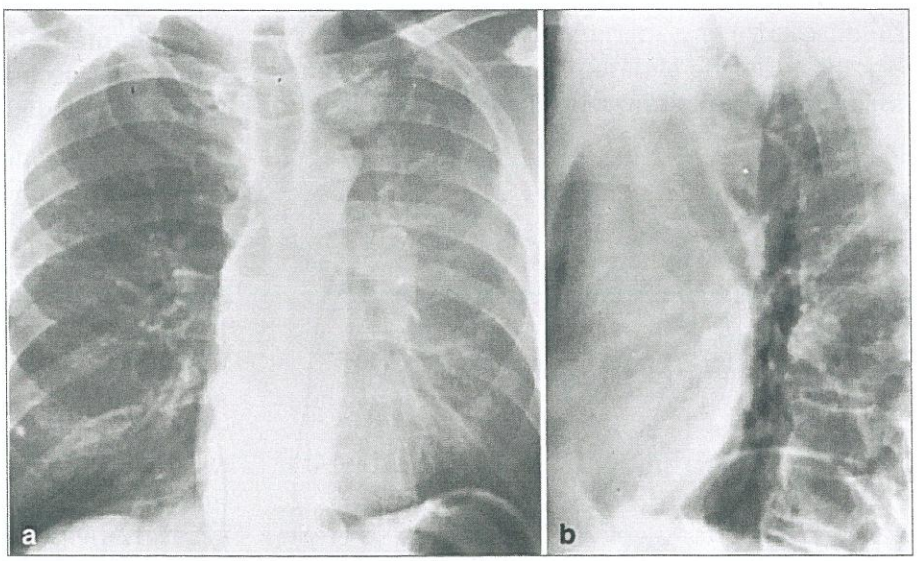


Fig.5.26. Atelectazie LSS **a.** Opacifierea câmpului pulmonar stâng, **b.** Radiografia de profil descrie situarea anterioară a lolului superior stâng atelectaziat

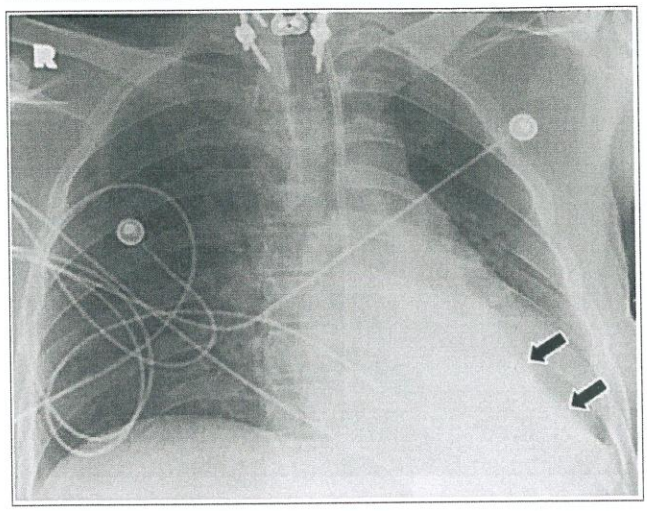


Fig.5.27. Atelectazie LIS Opacitate retrocardiacă ce acoperă și diafragmul, specifice pentru atelectazie LIS

Cand obstrucția este dată de o masă tumorală centrală, scizura orizontală apare tractionată, ondulată cu aspect de litera S inversată (semnul Golden S) (fig. 5.29)

• ***atelectazia LM***: este mai greu de identificat pe radiografia standard, luând aspectul unei voalări infrahilar drept cu ștergerea marginii drepte a cordului. Pe radiografia de profil apare ca o opacitate triunghiulară cu vârful spre hil suprapusă peste silueta cardiacă (fig. 5.30)

• ***atelectazia LID***: opacitate triunghiulară situată medial in jumătatea inferioară a hemitoracelui drept, cu vârful spre hil, ce se suprapune peste conturul diafragmului drept. Asociază tracționarea spre inferior a scizurii oblice și a hilului drept (fig. 5.31)

Atelectazia unui plămân apare prin obstrucția unei bronșii principale și determină opacifierea completă a întregului hemitorace asociat cu tracționarea mediastinului de aceeași parte; de reținut diferența față de colecția pleurală masivă ce implică deplasarea mediastinului de parte opusă.

Atelectazia rotundă reprezintă o formă particulară de atelectazie, de aspect pseudotumoral, ce apare în contextul unor modificari ale pleurei datorate expunerii profesionale (azbest, pneumoconioze) sau a unei colecții pleurale. Apare majoritar la nivelul lobilor inferiori. Apariția acesteia este explicată prin:

a. conform Hanke si Kretzschmar, o colecție pleurală determină atelectazie secundară la nivelul parenchimului adiacent care duce la cudarea pleurei viscerale; se formează adeziuni fibroase ce duc la alipirea celor două foițe viscerale aflate în contact; prin resorbția colecției și aerarea parenchimului apar distorsiuni ce nu permit dezlipirea celor două foițe cu apariția unor modificări fibroase permanente

b. conform Schneider et al., modificările pleurale datorate expunerii la azbest determină contractarea

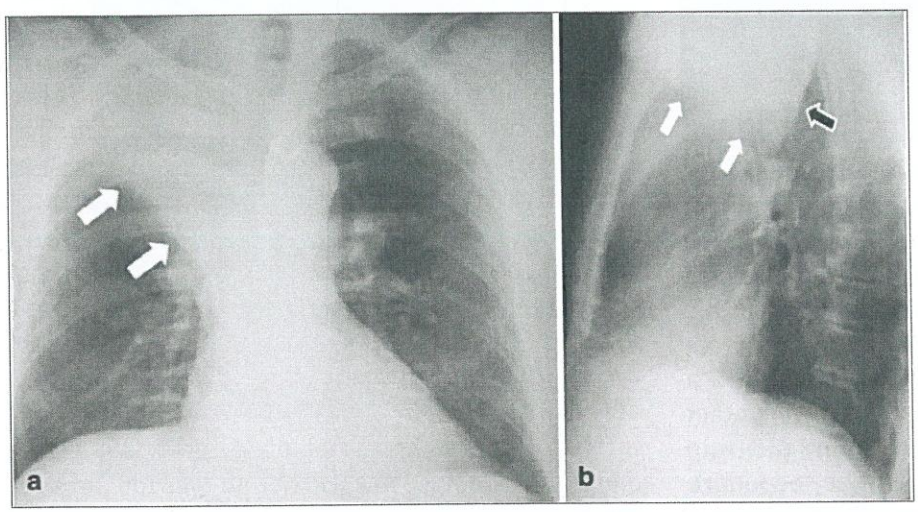


Fig.5.28. Atelectazie LIS Opacitate retrocardiacă ce acoperă și diafragmul, specifice pentru atelectazie LIS

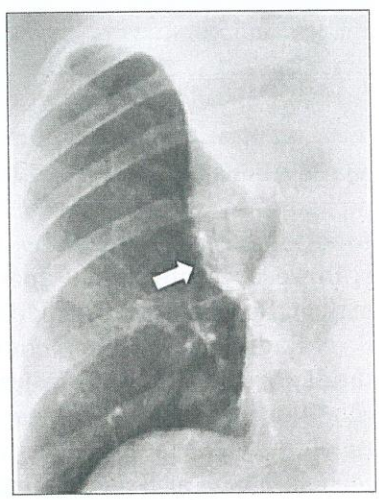


Fig.5.29. Golden S sign (formațiune hilară asociată cu atelectazie LSD)

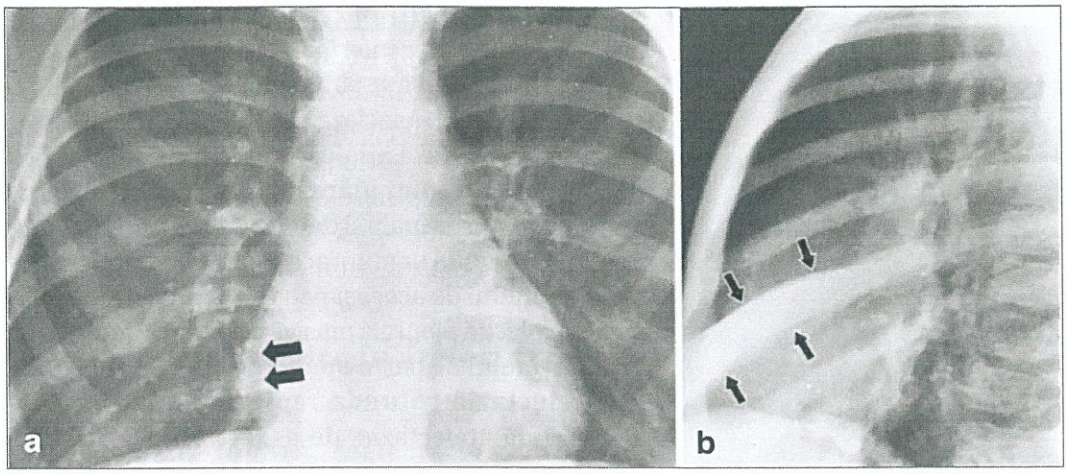


Fig.5.30. Atelectazie LM **a.** Ștergerea marginii drepte a inimii (semnul siluetei, sageată neagră), **b.** atelectazia de lob mediu văzută pe profil

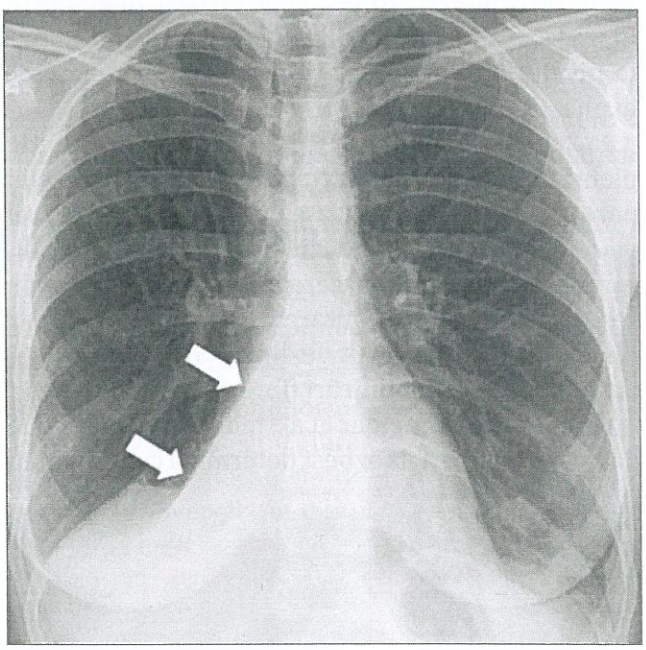


Fig.5.31. Atelectazie LID – opacitate triunghiulară ce acoperă delimitarea diafragmului

și îngroșarea pleurei cu apariția unor modificări atelectatice locale ce preiau o conformație rotundă.

c. Radiografia toracică descrie o opacitate rotundă, bine delimitată, în jumătatea inferioară a câmpilor pulmonari de obicei periferică, în contact cu pleura; asociat se descriu modificări pleurale sechelare cum ar fi pahipleurita, simfize secundare expunerii profesionale sau a unor colecții pleurale resorbite. Pentru diagnostic de certitudine necesita examinare computer tomografică (fig. 5.32) ce descrie o formațiune rotundă cu prelungiri fibroase hilipete (Comet tail sign), de cele mai multe ori aflată în contact cu pleura și modificări pleurale sechelare asociate. Aspectul descris fiind înalt sugestiv pentru atelectazie rotundă, însă în cazul unor leziuni atipice față de cele prezentate, se poate ajunge până la PET-CT (ce decelează leziuni inactive metabolic) sau chiar biopsie transtoracica eco-CT ghidată.

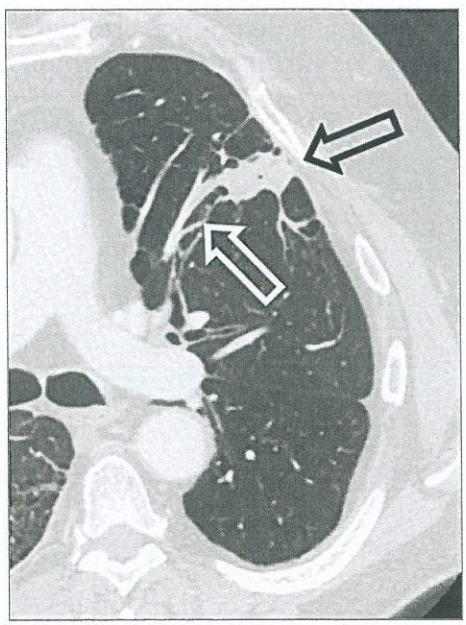


Fig.5.32. Atelectazie rotundă – formațiune (săgeată neagră) cu prelungiri spiculiforme (săgeată albă) majoritar cu direcție spre hil (Comet tail sign), în contact cu pleura

Semiologia radiologică

Corespunde unor sindroame bazate pe aspecte semiologice ale diferitelor compartimente anatomice ale plămânului.

A. Sindromul de umplere alveolară reprezintă ansamblul semnelor ce traduc dispariția aerului alveolar care este înlocuit cu lichid, cu celule benigne sau maligne sau substanță amorfă, fără reducerea de volum a parenchimului pulmonar.

Leziunile elementare sunt – ***nodulul alveolar (acinos)*** reprezentat de o opacitate cu tonalitate hidrică, rotundo-ovoidă, cu diametru de 5-10 mm, de talia unui acin, densitate medie, cu contur flu. Opacitățile acinoase au tendință de a conflua rapid pentru a da opacități mai mult sau mai puțin întinse.

Alte semne de umplere alveolară:

Opacitățile cu contur flu rezultate din confluența mai multor leziuni elementare (noduli alveolari), sunt datorate unui proces patologic inflamator și prezintă limite nete în apropierea pleurei.

Opacitățile confluente – umplerea alveolară progresează rapid, din aproape în aproape, prin contiguitate, prin porii Cohn și canalele Lambert și se pierde treptat în parenchimul sănătos. În opoziție cu opacitățile confluente menționăm notiunea de pneumonie rotundă, mai des intalnită la copii și care apare datorită unor defecte de formare ale porilor Kohn și absența canalelor Lambert ce limiteaza astfel infecția bacteriană a parenchimului adiacent.

Bronhograma aerică corespunde viziunii anormale de hipertransparențe tubulare ramificate ce corespund unor conducte bronșice și/sau bronșiolare în sânul opacității create prin umplerea alveolară.

Alveolograma aerică este realizată de mici clarități rotunde sau policiclice, de talie milimetrică în sânul opacității și corespund prezenței alveolelor aerate în contact cu cele umplute. Acest semn este mai vizibil în examenul tomodensitometric HRCT. Leziunile alveolare se pot prezenta astfel:

- *opacități sistematizate* la nivelul unui lob de formă triunghiulară cu baza spre periferie și vârful spre hil, bordate de scizuri; sau segment pulmonar, mai dificil de definit în afara situațiilor cînd sunt bordate de pleură.
- *imaginea în „aripi de fluture"* corespunde unui aspect particular de sindrom alveolar difuz, localizat bilateral de-o parte și de alta a hililor, atingând bazele, dar respectând vârful și periferia pulmonară; etiologia mai frecventă este data de edemul pulmonar acut.

B. Sindromul interstițial este definit prin ansamblul semnelor radiologice ce indică afectarea spatiului interstițial pulmonar. Interstițiul este format din țesutul conjunctiv de susținere al plămânului și este divizat în trei sectoare:

- periferic, ce cuprinde țesutul conjunctiv sub – pleural și septele interlobulare
- axial, compus din compartimentul conjunctiv peribronhovascular
- parenchimatos format din traiectele conjunctive intralobulare ce emerg din cele interalveolare.

Sectoarele interstițiului devin vizibile în condiții patologice de edem, de infiltrare celulară sau prin fibroză, cînd talia elementelor devine suficient de mare pentru a putea fi identificată; în funcție de spațiul interstițial afectat, semiologia radiologică diferă:

- *Afectarea spațiului periferic*, se traduce radiografic printr-un edem subpleural și prin liniile Kerley, ce corespund vizibilității anormale a septelor interlobulare îngroșate, fiind descrise tipurile A, B, C și D:

– liniile A, opacități rectilinii, grosime sub 1 cm, lungime 2-6 cm, dispoziție oblică, cu sediul în regiunile medii și superioare pulmonare.

– liniile B sunt cele mai frecvente, se traduc prin opacități lineare orizontale, perpendiculare la pleura, cu limite nete, 1-2 mm grosime, 1 cm lungime, localizate subpleural și în porțiunile periferice, bazelor pulmonare, sau în sinusul costofrenic.

– liniile C, opacități curbilinii neregulate în zonele infrahilare, iar cele D se vizualizează doar pe radiografiile de profil, vizibile în zonele anterioare pulmonare.

Edemul subpleural se traduce printr-o îngroșare anormală a opacității scizurale.

- *Afectarea cu îngroșarea sectorului axial* peribronhovascular se traduce prin opacități hilifuge peribronhovasculare și prin ștergerea conturului vascular în regiunile hilare și parahilare.
- Radiografic atingerea *sectorului intralobular* se traduce prin:

– opacităti micronodulare şi nodulare interstiţiale, bine delimitate, cu margini nete şi dimensiuni variabile : punctiforme, cu diametrul < 1,5 mm situate la limita percepţiei vizuale; miliare între 1,5-3 mm şi mai mari de 3-10 mm.

– imagini reticulare determinate de opacităţi rectilinii şi curbe, în diferite planuri, cu direcţii diferite, care conduc la o imagine în reţea, în ochiurile căreia transparenţa are densitate aeriană

– opacitatea în aspect de „geam mat" corespunde stadiului de debut al afectării interstiţiului intralobular, este difuză, bilaterală, predominând la baze, apare prin creşterea raportului lichid/aer din interstiţiu peste o anumită limită şi nu poate fi deosebită de opacitatea ce rezultă dintr-o afecţiune prin umplerea alveolară incompletă.

– imaginea în „fagure de miere" reprezintă stadiul final al unei distrucţii pulmonare şi corespunde evoluţiei ireversibile a pneumopatiilor interstiţiale difuze.

C. Sindromul bronşic reprezintă ansamblul manifestărilor radiologice ale afectării bronşice caracterizate prin semne directe de:

- îngroşare a peretelui bronşic
- dilatarea lumenului bronşic
- obstrucţia lumenului bronşic

şi a celor indirecte în raport cu consecinţele funcţionale ventilatorii şi circulatorii ale obstrucţiei bronşice.

Semnele directe:

- Îngroşarea parietală prin edem, infiltrare celulară sau fibroză, permite evidenţierea radiografică a bronşiilor ; dacă axul bonşiei este paralel cu razele X, se observă o imagine inelară cu centrul clar, insoţită de o opacitatea rotundă a arterei satelite.
- În ce priveşte *dilatarea lumenului bronşiei*, se descriu două tipuri de imagini: în „ şină de tramvai" când formează opacităţi liniare paralele delimitând claritâţi tubulare convergente spre periferie şi care nu trebuie confundate cu imaginea construită de două vase pulmonare; în „inel cu pecete" mai mult sau mai puţin îngroşat ce corespund arterei (hipotransparente/ opace) şi bronşiei adiacente văzute în secţiune.
- *Obstrucţia lumenului bronşic*, consecinţa unui proces extrinsec ce comprimă bronşia sau a unui proces intrinsec ce obstruează lumenul şi invadează pereţii, antrenează importante tulburări de ventilaţie, descrise radiologic prin atelectazia secundară în obstrucţiile complete.

Semnele indirecte:

- *Hiperinflaţia pulmonară* corespunde unui obstacol în calea fluxului aerian (închiderea precoce a căilor aeriene în expir) legate de obstrucţia lumenului, colapsul expirator al bronşiilor cu creşterea cantităţii de aer rezidual pulmonar. Obstacolul căilor aeriene poate avea sediul proximal (obstacol tumoral, inflamator, corp străin) sau periferic (astm bronşic, mucoviscidoză, bronşiolite obliterante). Pe radiografia toracică semnele de hiperinflatie bilaterala sunt: un torace destins care aparent poate fi blocat in inspir, cu hipertransparenta campurilor pulmonare, spatii intercostale lărgite, coaste oroizontalizate diafragmul aplatizat, silueta cardiacă ingustă cu aspect de „cord in picatura", unghi xifoidian obtuz. Pe examinarea computer tomografică aspectul este de „mozaicare" a parenchimului pulmonar, zone de parenchim indemn alternante cu parenchim hipodens ce necesită continuarea investigaţiilor cu un CT toracic în expir pentru a diferenţia de o afectare tromboembolică a vaselor mici (exemplu, un trombembolism cronic al vaselor mici)
- *Anomaliile vasculare pulmonare* – teritoriile mai puţin sau non ventilate care sunt sediul leziunilor bronşice şi/sau bronşiolare sunt hipovascularizate. Sunt secundare fie unui mecanism de vasoconstricţie reflexă, fie mai rar printr-o distrucţie parenchimatoasă periferică de acompaniament. Se traduc radiologic sau tomodensitometric printr-o diminuare a numărului şi taliei vaselor cu redistribuirea vasculară spre teritoriile normal ventilate.

D. Sindromul cavitar, definit prin prezenţa uneia sau mai multor cavităţi neoformate în parenchimul pulmonar, este consecinţa mai multor mecanisme:

- un nodul sau o masă pulmonară ce se poate necroza în centrul său; materialul de necroză poate fi evacuat parţial sau în totalitate prin bronşia de drenaj, iar aerul pătrunde în lumen – tumora bronhopulmonară, o masă pneumoconiotică, un nodul necrobiotic din polartrita reumatoidă.
- un exudat inflamator sau hemoragic afectat prin fenomene de necroză supurată şi/sau ischemică cu

distrucția pulmonară – infarct, abces, tuberculoză; excavarea este secundară lichefierii și eliminării materialului necrotic printr-o bronșie de drenaj.

• o leziune pulmonară distală necrozată, dar comunicantă cu o bronșiolă cu rol de ventil cu suflaj poate deveni o cavitate pulmonară chistică – pneumatocel postinfecțios.

• o distrucție pulmonară în afara unei necroze, poate conduce la constituirea de cavități reziduale ce înlocuiesc parenchimul distrus – bulele de emfizem în „fagure de miere" din fibroza pulmonară.

Din punct de vedere semiologic o leziune cavitară este caracterizată prin: formă, numărul, localizarea, conturul parietal intern și extern, grosimea și intensitatea parietală, bronșia de drenaj, conținutul lumenului cavitar.

E. Sindromul pleural înglobează semnele ce traduc prezența lichidului, aerului sau țesutului anormal între foițele pleurale. Investigația imagistică permite o evaluare mai precisă a cantității de lichid și/sau aer și permite diagnosticul diferențial cu atelectaziile complete masive, plăcile pleurale extinse, herniile diafragmatice, traumatice sau congenitale care pot mima un pneumotorace. Radiografia toracică standard este necesară în toate cazurile, iar cea de profil permite confirmarea colecțiilor lichidiene de volum redus.

Lichidul pleural se acumulează de obicei în zonele declive localizându-se la baze când pacientul este în poziție de ortostatism, având o densitate mai mare decât a plămânului. În raport cu cantitatea de lichid din cavitatea pleurală se descriu următoarele forme:

• ***Pleurezia incipientă***, când se constată poziția sa mai înaltă, cu mobilitate mai redusă a diafragmului, atitudine ce contrastează cu partea sănătoasă, care prezintă o poziție și mobilitate normală sau ușor exagerată compensator. Când cantitatea de lichid crește pînă la 100 cc și se acumulează în sinusul costo-diafragmatic posterior incidența optimă de vizualizare este radiografia de profil, din față lichidul fiind mascat de diafragm. Așezarea pacientului în decubit lateral, pe partea afectată permite mobilizarea lichidului de-a lungul peretelui axilar al toracelui, care constituie punctul decliv al cavității pleurale și apare sub forma unei benzi opace (fig. 5.33).

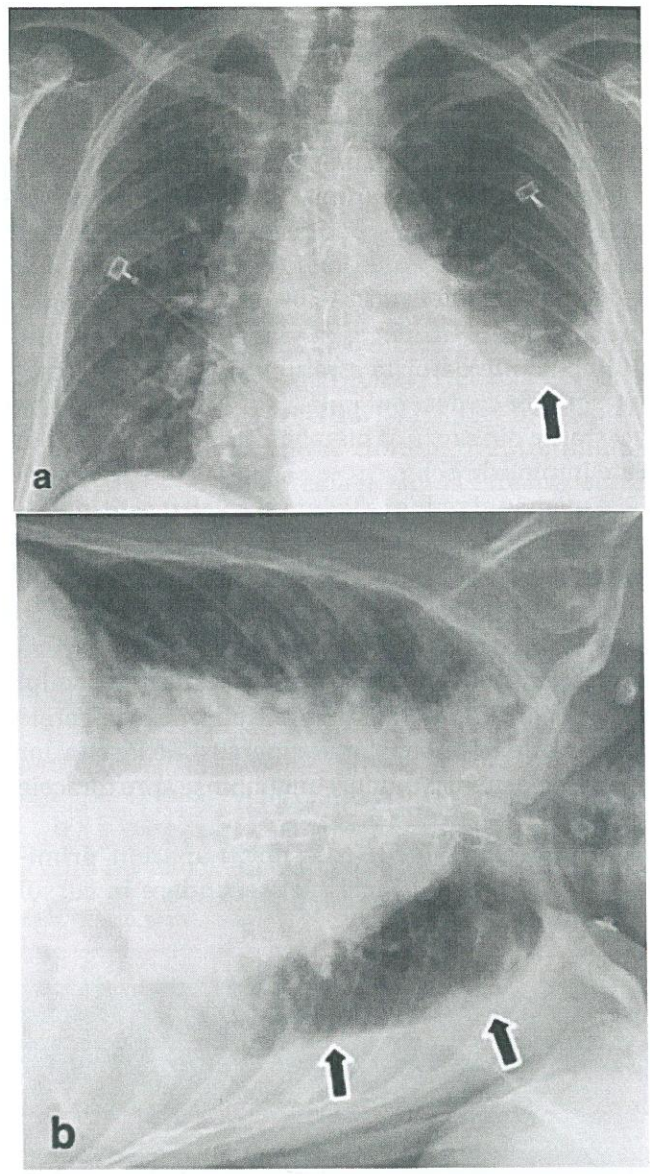


Fig.5.33. **a.** Colecție pleurală stângă liberă; **b.** radiografie efectuată în decubit lateral stâng ce descrie o opacitate limitată de peretele toracic inferior

• ***Pleurezia minimă*** de aproximativ 200 cc este vizibilă pe radiografia standard în sinusul costo-diafragmatic lateral și estompează netitatea curbei diafragmatice. În poziția Trendelenburg lichidul migrează între foițele pleurale, de la bază și umbrește vârful pulmonar.

• ***Pleurezia medie*** 1000-1500 cc permite descrierea imaginii tipice de pleurezie

– opacitate omogenă la baza hemitoracelui, de intensitate costală, formă aproximativ triunghiulară cu o latură la diafragm, una la peretele axilar toracic, iar o alta spre transparența pulmonară

– partea dinspre plămân a umbrei lichidiene este curbă cu concavitatea în sus și înăuntru și corespunde liniei lui Ellis – Damoiseau de la examinarea clinică

– colecția prezintă tonalitate omogenă, densitatea acesteia nu permite vizualizarea desenului pulmonar, fie datorită stratului gros de lichid care nu permite ca desenul pulmonar să „străbată" prin acesta, fie din cauză că plămânul cu desenul vascular este împins de lichid

– plămânul redus ca volum și colabat este împins spre mediastin unde este reținut de către pediculul bronhovascular al hilului și de ligamentul triunghiular al plămânului.

• ***În pleurezia masivă*** (fig. 5.34) lichidul ocupă cavitatea pleurală aproape în totalitate, nivelul diafragmului coboară înspre abdomen, peretele toracic este bombat, spațiile inercostale lărgite, iar elementele mediastinului sunt împinse spre toracele sănătos.

• ***Pleureziile închistate*** pot fi aparent primitive sau reprezintă închistări secundare în cursul evoluției unei pleurezii parțial resorbite, vechi-fibrinoase. Închistarea lichidului este consecința simfizelor pleurale în cursul unei pleurezii evolutive sau a unei simfize secundare unui puseu pleural inflamator produs cu ani în urmă. Imaginile radiologice realizate sunt în funcție de localizarea, întinderea, sediul aderențelor și de cantitatea de lichid din colecție, care poate „bomba" foițele pleurale.

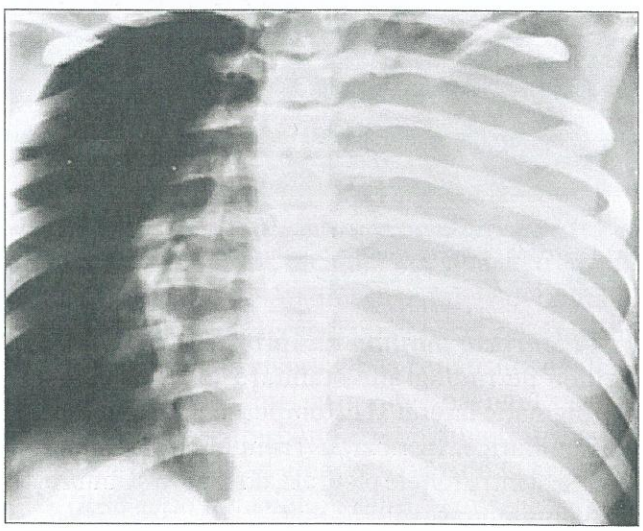


Fig.5.34. Colecție pleurală masivă cu deplasare contralaterală a mediastinului

Colecțiile lichidiene închistate:

– *Axilar*, în marea cavitate spre peretele axilar al toracelui, determină opacități fusiforme lipite de peretele toracic, cu contur net și bombat spre aria pulmonară, mai ales polul inferior al colecției care poate lua aspect de picătură (fig. 5.35);

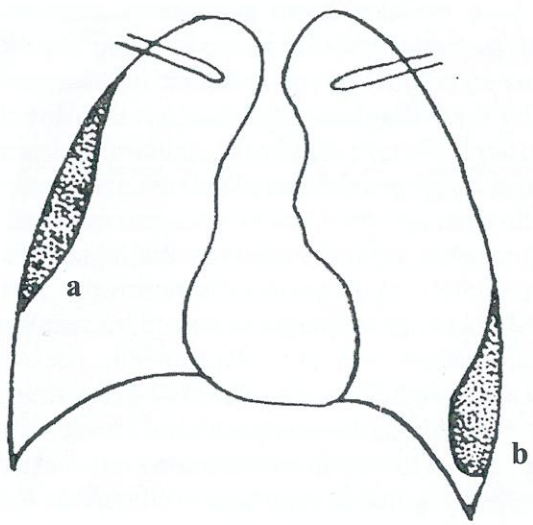


Fig.5.35. Colecții lichidiene închistate axilar; **a.** înaltă în dreapta și **b.** joasă în stânga

– *Interlobar*, din *scizura mică* determină opacități în formă de bandă transversală, extinsă de la mediastin la peretele toracic; dacă lichidul este în cantitate mai mare scizura este suflată, marginile sunt încurbate, cu aspectul unei lentile biconvexe (fusiforme).

Cele din *scizurile oblice* apar la examinarea din față (a) ca o umbrire difuză a bazei, nefiind caracteristică, iar din profil (c) ca o umbrire fusiformă sau ovoidală, cu marele ax orientat în lungul scizurii, un pol fiind orientat spre hil și un altul spre sinusul

costo-diafragmatic anterior sprijinit pe diafragm. În poziția de lordoză (b - Fleischner), colecțiile interlobare au aspect de opacități triunghiulare (isoscel) cu baza la mediastin și vârful la peretele toracic (spre axilă), cu marginile superioară și inferioară net delimitate (fig. 5.36 și 5.37).

– *Mediastinal*, în funcție de localizare superioare și inferioare, determină în prima situație (fig. 5.38) opacități juxtamediastinale care lărgesc pedicului vascular cu formă ușor triunghiulară și coboară de la vârful plămânului până la hil, iar în a doua (fig. 5.39) mult mai frecvente, pot fi anterioare sau posterioare, determină umbre triunghiulare, cu vârful la hil, având ipotenuza spre transparența plămânului, o latura spre coloană cu care se confundă și o alta spre diafragm.

Când lichidul este situat în toată cavitatea pleurală mediastinală, atât deasupra cât și dedesubtul hilului, realizează o imagine în „bandă" juxtavertebrală (descrisă de DESTOT - fig. 5.40a). În situațiile când în dreptul hilului pleurezia în bandă este îngustată de prezența pedicului vascular, opacitatea are aspect în „ceas de nisip" (fig. 5.40b)

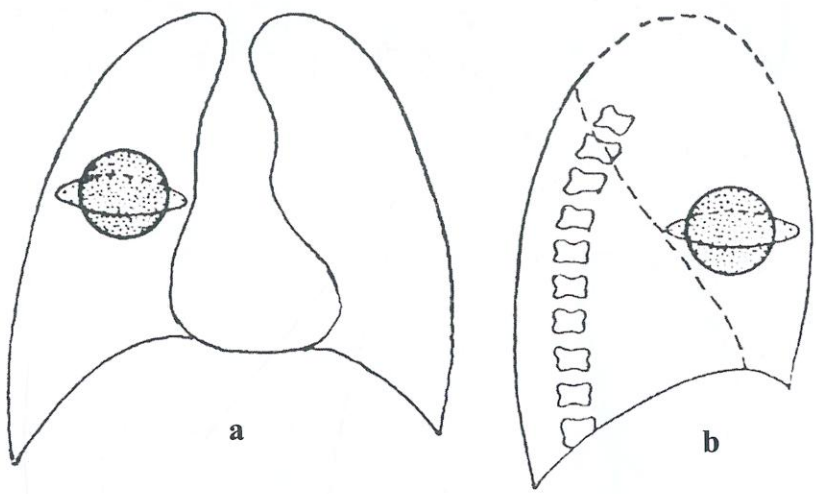


Fig.5.36. Pleurezia interlobară la nivelul scizurii mici – opacitate fuziformă și rotundă; **a.** față și **b.** profil

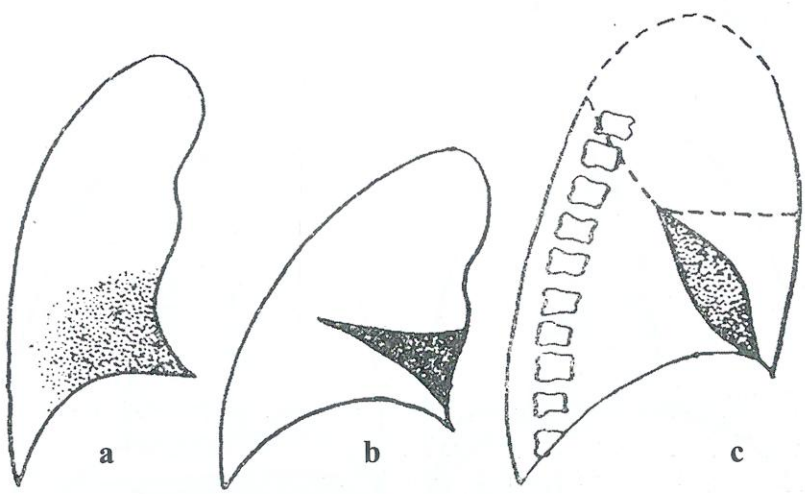


Fig.5.37. Pleurezie la nivelul marii scizuri, **a.** imagine din față, **b.** în lordoză – poziția Fleischmer, **c.** din profil – imagine fuziformă

Dacă bazal, lichidul pleural se insinuează între diafragm și plămân, pleurezia mediastinală ia aspectul unei opacități în „echer" (descrisă de CHAUFFARD – fig. 5.40c).

– *Diafragmatic*, apar ca opacități omogene sub formă de semilună ce coafează cupola diafragmatică, cu convexitatea cranială și concavitatea pe diafragm, sinusurile cardio și costo-diafragmatice fiind libere. Cele din stânga sunt mai bine evidențiate datorită bulei de gaz a stomacului ce servește ca mediu de contrast.

În baza dreaptă, având în vedere că umbra lichidului se confundă cu cea a ficatului, pentru precizarea diagnosticului sunt necesare pneumoperitoneul, pentru contrastul cu aerul introdus în abdomen sau ecografia toraco - abdominală, care permite efectuarea și a punctiei pleurale (fig. 5.41a,b)

– *Apical* realizează opacități omogene ce coafează vârful

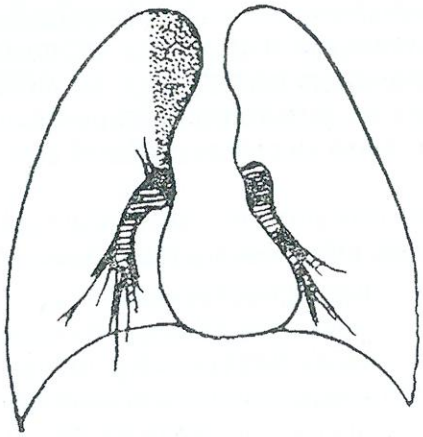


Fig.5.38. Pleurezia mediastinală superioară [după 3]

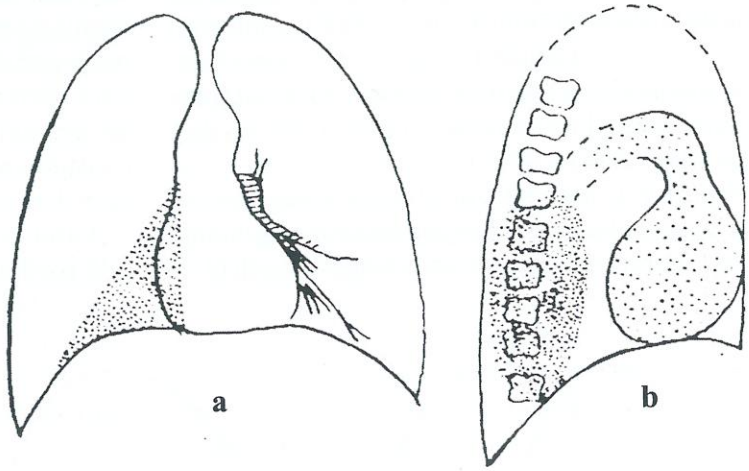


Fig.5.39. Pleurezie mediastinală inferioară posterioară dreaptă; **a.** față și **b.** profil [după 3]

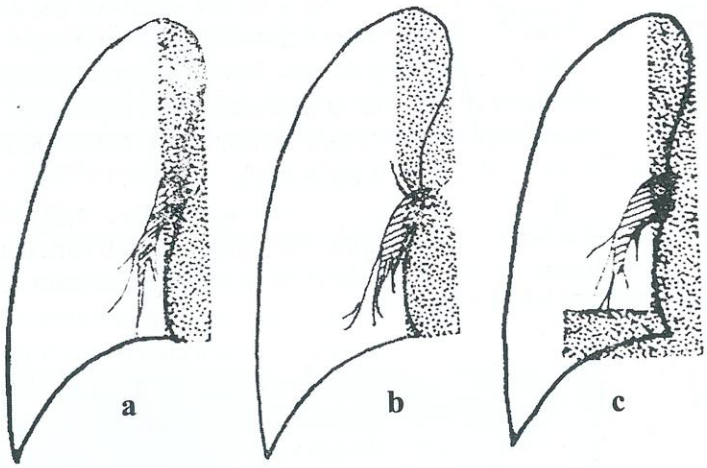
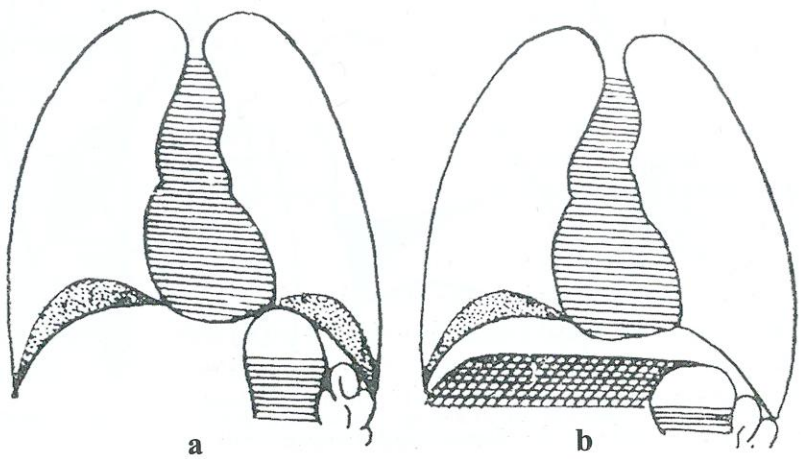


Fig.5.40. **a.** Pleurezie mediastinală – umbră în „bandă", **b.** Opacitate în „ceas de nisip", **c.** Pleurezie mediastinală cu aspect în „echer"

Fig.5.41. **a.** Pleurezia diafragmatică – opacitate semilunară, **b.** Pleurezia diafragmatică dreaptă vizualizată cu ajutorul pnrumoperitoneului – contrastul între lichidul pleural bazal și aerul abdominal.



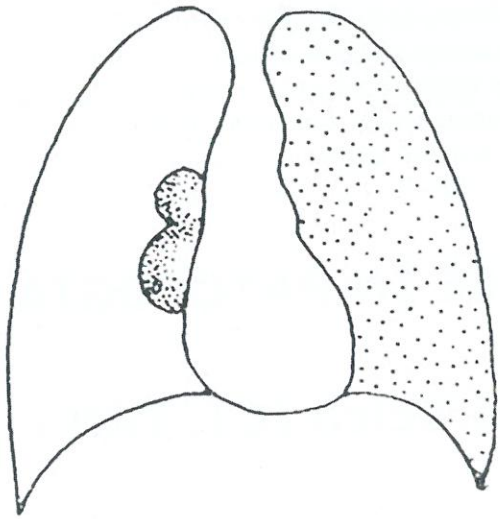


Fig.5.42. Pneumotorace drept [după 3]

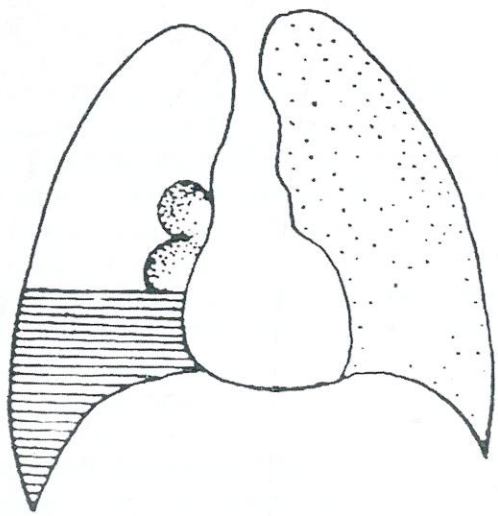


Fig.5.43. Hidropneumotorace drept [după 3]

pulmonar, sunt net delimitate inferior printr-o curbă cu concavitatea orientată spre domul pleural.

Acumulări aerice intrapleurale. Când în cavitatea pleurală pătrunde aerul, foițele pleurale sunt dezlipite și îndepărtate între ele, cavitatea pleurală devenind din virtuală, reală, iar aerul o materializează. Apare o imagine transparentă ce poartă denumirea de pneumotorace (fig. 5.42).

În unele situații în cavitatea pleurală există concomitent lichid și aer, în acest context fiind vorba de hidropneumotorace (fig. 5.43).

BIBLIOGRAFIE

1. https://veritasvalentin.wordpress.com/2016/02/10/curs-prim-ajutor-sistemul-respirator
2. https://medforo.ru/articles/14
3. Chișleag G. Radiologie Medicală, Editura Tera, București 1986; I, 122-147
4. Aubier M, Fournier M, Pariente R. „Pneumologie", Editura Medecine-Sciences, Flammarion, 1996, Deuxieme partie: Techniques d'investigation, 202-284
5. Marius N. Tuberculoza, Editura Medicală București, 1957; 385-407
6. Case courtesy of Assoc Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 8090 Next/Prev Case. Case Presentation, X-ray: Chest radiograph, Annotated image: Case Discussion. December 2005
7. Partap, V. A. (1999). The Comet Tail Sign1. Radiology, 213(2), 553-554. https://doi.org/10.1148/radiology.213.2.r99nv08553
8. Chiarenza A et al. Chest imaging using signs, symbols, and naturalistic images: a practical guide for radiologists and non-radiologists. Chiarenza et al. Insights into Imaging (2019) 10:114 https://doi.org/10.1186/s13244-019-0789-4

6

METODE RADIO-IMAGISTICE ÎN PATOLOGIA RESPIRATORIE
Radiografia și Imagistica toracică (CT, IRM)

Anca Butnaru

Metodele de examinare radio-imagistică în general, necesită considerații preliminare privind: asigurarea unei indicații clinice valide privind tipul de examinare (inclusiv administrarea agenților de contrast), evaluarea raportului între risc (iradiere, agenți de contrast) și beneficiu diagnostic, precum și alegerea unei metode alternative care să ofere același volum de informații sau mai mare.

Alegerea metodei de examinare în patologia pulmonară

Metodele de investigare radio-imagistică în patologia pleuro-pulmonară sunt adaptate la:

a. necesitatea diagnostică: *rapidă* (de orientare), caz în care se utilizează radiografia (în patologii pulmonare/pleurale/mediastinale) sau ecografia (patologii parietale si pleurale), *de monotorizarea* (în evoluție) prin radiografie/ecografie /CT(Computer Tomografie) sau *de stadializare* (prin CT);

b. timpul necesar examinării:cele mai rapide metode sunt radiografia /radioscopia și ecografia), cele mai lungi sunt examinările imagistice prin Rezonanță Magnetică (IRM);

c. volumul de informații oferit prin metoda utilizată: cele mai puține informații sunt oferite de radiografie (volumul tridimensional este redus la o imagine bidimensională, cu sumația organelor/țesuturilor și a leziunilor) dar este utilă ca metodă de primă intenție când există simptomatologie pulmonară și eventual de control în evoluție posttratament.

Ecografia (în patologia parietală) permite inclusiv identificarea vascularizației lezionale (ecografie Doppler), alături de gradul invaziei locale.

CT-ul standard (în fereastră de plămân, fereastră de mediastin și fereastră osoasă) permite evaluarea distinctă a organelor/țesuturilor/leziunilor (rezoluție de densitate, unități densitometrice specifice) și este cel mai frecvent utilizată pentru caracterizarea leziunilor, invazia locală, vascularizația și stadializarea lor (CT + substanță de contrast). Varianta angio-CT permite caracterizarea vaselor arteriale sau arteriale și venoase, dar nu permite caracterizarea leziunilor tisulare (care au priză de contrast tardivă). Este utilizată pentru: suspiciuni de tromboze venoase mediastinale, embolii pulmonare, anevrisme și disecții aortice.

High resolution-CT (HRCT) este indicată pentru bolile pulmonare difuze, în fereastră de plămân. De rutină imaginile se achiziționează în apnee după inspir profund. Suplimentar se fac achiziții în apnee după expir pentru detectarea air-trapping-ului, diferențierea acestuia de opacitățile în sticlă mată și testarea complianței pulmonare (fibroză versus edem) sau colaps bronșic [1]. Uneori se poate efectua suplimentar examinării în decubit dorsal și achiziția în decubit ventral pentru a diferenția edemul de hipostază de fibroza subpleurală dar numai pentru regiunea suspicionată (bazele pulmonare). Examinarea HRCT de rutină nu se face cu substanță de contrast iodată intravenoasă.

IRM este rar utilizată și numai în cazurile neconcludente la CT, (aduce informații de detalii fine privind invaziile pleurale în tumori maligne), în evaluarea arterelor (angio-RM pulmonară) sau în unele cazuri de contraindicații la administrarea substanței de contrast iodate.

d. contraindicațiile metodelor de examinare și boli asociate care favorizează efectele adverse la administrarea agenților de contrast: sunt aplicabile la CT și la IRM când este necesară administrarea agenților de contrast pe cale intravenoasă; pentru examinarea IRM există contraindicații relative (claustrofobia)și absolute. Cele absolute sunt legate de prezența dispozitivelor medicale (pacemaker-re, implant cohlear, valve mecanice, etc.) sau a corpilor străini metalici feromagnetici din corpul pacienților.

e. prețul de cost: este cel mai redus pentru radiografie, usor mai crescut pentru ecografie, mediu pentru CT și crescut pentru examinările IRM.

Factorii care favorizează efectele adverse la administrarea intravenoasă a agenților de contrast

Efectele adverse după administrarea agenților de contrast iodați (la CT) sau paramagnetici (la IRM) constau dintr-un grup de simptome și semne (cu grade diferite de severitate), care apar după administrarea agenților de contrast pe cale intravenoasă, [2]. O reacție secundară severă, poate să apară indiferent dacă pacientul prezintă sau nu factori de risc și indiferent de substanța de contrast folosită [3]. Cele mai grave reacții adverse la CT postcontrast, sunt reacțiile de tip anafilactic și nefrotoxicitatea, iar la IRM postcontrast, reacțiile anafilactice și fibroza nefrogenică sistemică [2,3,4].

La *examinarea prin CT* se utilizează agenți de contrast iodați non-ionici, cu osmolaritate scăzută sau izoosmolare (preț de cost mai mare). Agenții de contrast iodați se elimină prin filtrare glomerulară în proporție de 99% în primele 24 de ore (timp de injumătățire de o oră și jumatate). Sub 1% se elimină pe cale biliară, salivară, lacrimală și sudorală. Nu trec bariera hemato-encefalică, traversează placenta și în cantitate mică se elimină în laptele matern [4].

Factorii legați de pacient care favorizează apariția reacțiilor adverse la agenții de contrast iodați sunt grupați în tabel 6.1.

Diagnosticul de nefrotoxicitate indusă de agenții de contrast iodați la adulți se face dacă una din următoarele modificări apare în 48 de ore de la injectare:

1) creșterea absolută a creatininei serice ≥ 0,3 mg / dL (> 26,4 μmol/L).

2) o creștere procentuală a creatininei serice ≥ 50% (≥ 1,5 ori peste valoarea inițială)

3) diureza redusă la ≤ 0,5 ml/kg/oră timp de cel puțin 6 ore [3,4,5].

La *examinarea prin IRM* cei mai utilizați sunt agenți de contrast paramagnetici pe bază de Gadoliniu. Gadoliniul (Gd) este un metal care în formă liberă este foarte toxic. Sub formă de chelați toxicitatea este redusă, de aceea agenții de contrast utilizați sunt derivați chelați ai acestui element (pot fi chelați ionici și nonionici). Ambele tipuri de agenți de contrast paramagnetici sunt hiperosmolari comparativ cu sângele (între 600 și 2.000 μOsmol/kg) [3].

Agenții de contrast pe bază de Gadoliniu se împart în două categorii:chelați nespecifici extracelulari care se elimină prin rinichi (98% din doza administrată este eliminată prin urină sub formă neschimbată în primele 24 de ore) și chelați organ specifici (de mare relaxitivitate) care se elimină prin rinichi și bilă [3].

Cea mai gravă complicație postadministrare a agenților de contrast paramagnetici o constituie fibroza sistemică nefrogenă (FSN). Aceasta este o afecțiune, care implică în primul rând pielea și

Tabel 6.1. Factori legați de pacient care favorizează apariția efectelor adverse la administrarea agenților de contrast iodați (CT)

Factori	Observații
1. Alergiile și reacții de tip alergic • generale 0,6%, severe 0,04% din cazuri [2].	• alergie la Iodul elementar nu există, doar la celelalte componente chimice • reacțiile adverse pot apare de la prima administrare, cele mai grave în primele 30 de minute, dar posibilitatea apariției este de maxim o săptămână (între o oră și o săptămână sunt mai puțin grave și în general cutanate) [3] • pacienții cu antecedente alergice sau cu manifestări necunoscute la substanțe de contrast iodate, constituie clasa cu cel mai mare risc la administrare, de aproximativ 5 ori mai mare [4,5] • pacienții cu alte alergii (fără legătură cu agenții de contrast iodați) prezintă un risc crescut de 2-3 ori mai mare, de reacție adversă de tip alergic [4,5] • nu există reacții încrucișate între agenții de contrast iodați și cei paramagnetici • agenții de contrast iodați nu se pot administra la același pacient decât după un interval de 24 de ore în caz de urgențe majore [5]
2. Astmul bronșic	• actual sau în antecedente, crește riscul reacțiilor adverse de tip alergic prin bronhospasm [4]
3. Insuficiența renală	• riscul major este produs de nefrotoxicitatea indusă de agenții de contrast iodați (nefropatia la agenți de contrast iodați sau leziuni renale acute postcontrast); nefropatia indusă de agenții de contrast iodați este definită ca o creștere de peste 44 micromoli/l (0.5 mg/dl) și/sau mai mult de 25% din valoarea de bază a creatininemiei [3] • funcția de filtrare glomerulară afectată întârzie eliminarea agentului de contrast iodat și crește riscul de nefotoxicitate • cu cât numărul administrărilor este mai mare într-un interval scurt de timp, crește riscul la nefrotoxicitate postcontrast • administrarea contrastului iodat constituie un risc potențial pentru cazurile cu leziuni renale acute postcontrast și insuficiență renală cronică (stadii IV și V), și de aceea trebuie evitată administrarea [4]
4. Medicamente nefrotoxice	• sau care modifică funcția renală: diuretice, AINS, derivați de Coxib, etc. [3]
5. Status cardiac deteriorat	• pacienții cu afecțiuni cardiace severe, pot dezvolta un eveniment cardiac nealergic dacă dezvoltă reacții adverse la agentul de contrast [3]; insuficiența cardiacă în clasa NYHA 3, 4 necesită aviz specializat
6. Glanda tiroidă	• la pacienții cu funcție normală, administrarea contrastului iodat nu influențează funcția tiroidiană • o singură doză de agent de contrast iodat nu influențează funcția tiroidiană a fatului în cazul unei paciente gravide • la pacienții cu hipertiroidism acut agenții de contrast iodat accentuează criza tireotoxică și sunt contraindicați • la pacienții care necesită terapie cu iod radioactiv sau cei care sunt supuși la examinări magistice cu iod radioactiv administrarea contrastului iodat poate interfera cu absorbția tratamentului și a dozei de diagnostic; dacă s-a administrat mediu de contrast iodat, este necesară o perioadă de pauză pentru a minimaliza această interacțiune. Perioada de eliminare a contrastului iodat este de 3-4 săptămâni pentru pacienții cu hipertiroidism și 6 săptămâni pentru pacienții cu hipotiroidism [3]
7. Miastenia Gravis	• unele studii arată o exacerbare a simptomelor de miastenie după o examinare CT +substanță de contrast, în interval de 24 de ore după administrarea contrastului, în 6% din cazuri [4]
8. Metforminul	• în cazul unei nefropatii acute postcontrat iodat, metforminul se acumulează în organism și favorizează instalarea acidozei lactice • pacienții care iau metformin nu prezintă un risc mai mare decât alți pacienți pentru leziuni renale acute post-contrast

Tabel 6.1. Factori legați de pacient care favorizează apariția efectelor adverse la administrarea agenților de contrast iodați (CT) *(continuare)*

Factori	Observații
8. Metforminul *(continuare)*	• pentru pacienții sub tratament cu metformin și eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m², (rata de filtrare glomerulară estimată) fără leziuni renale acute postcontrast, nu este necesară întreruperea tratamentului înainte sau după administrarea agentului de contrast • pentru pacienții sub tratament cu metformin, cu leziuni renale acute sau insuficiență renală cronică (stadiu IV sau V), eGFR < 30 mL/min/1.73m²,sau care sunt supuși unor manopere de cateterizare arterială (cu potențial emboligen) pe arterele renale, metforminul se întrerupe temporar înainte, în timpul și 48 de ore după administrarea contrastului iodat; reluarea tratamentului se face după reevaluarea funcției renale [4,5]
9. Feocromocitomul	• agenții de contrast iodați folosiți actual nu cresc riscul unei crize hipertensive după administrare • administrarea intraarterială în arterele suprarenale sau renale la un pacient cu feocromocitom nu este cunoscută [4]
10. Siclemia	• pentru agenții de contrast iodați utilizați în prezent nu s-a confirmat riscul declanșării unei crize acute a bolii după administrare [4]
11. Betablocante	• unele studii au evidențiat o scădere a pragului de declanșare a reacțiilor adverse, o creștere a severității reacțiilor adverse și o scădere a răspunsului la tratamentul cu epinefrină după administrarea contrastului iodat; riscul fiind modest nu se recomandă restrângerea administrării contrastului iodat numai pe baza tratamentului cu betablocante și nici întreruperea lui înainte de administrare [4]
12. Hipoperfuzia renală	• deshidratare, hipotensiune arterială, hipovolemie, sindrom nefrotic, ciroză decompensată, hemodinamică precară, insuficiență cardiacă [3,5]
13. Anxietatea	• reacțiile adverse sunt mai frecvent corelate cu pacienții anxioși [4]

țesuturile subcutanate, dar poate afecta și altor organe (plămânii, esofagul, inima și mușchii scheletici). Pentru unii pacienți este fatală. Expunerea la agenți de contrast pe bază de Gadoliniu este un factor necesar în dezvoltarea FSN (în cazuri rare FSN poate fi diagnosticată și fără expunere cunoscută la agenți de contrast paramagnetici). Apariția bolii este constatată în intervalul de zile sau luni de la expunerea la agenții de contrast paramagnetici,iar în cazuri rare la ani de la ultima administrare [3,4].

Factorii legați de pacient care trebuie evaluați înaintea administrării agenților de contrast paramagnetici sunt prezentați în tabel 6.2 [3,4].

Aspectele radio-imagistice parenchimatoase pulmonare și metode de examinare

Patologiile pulmonare sunt grupate după aspectul radio-imagistic și natura lor în: patologii pulmonare infecțioase, opacități focale pulmonare non infecțioase, patologii difuze cu creșterea densității pulmonare, patologii parenchimatoase cu scaderea densității pulmonare, patologii interstițiale difuze de tip reticular sau linear,boli pulmonare cu modificari chistice, patologii pulmonare nodulare, aspecte posttraumatice și postintervenționale.

Leziunile pulmonare dense sau cele cu conținut aeric sunt descrise radiologic în termenii de opacități, respectiv transparențe, având corespondent CT în termeni de creștere a densității, respectiv scăderi ale densității/imagini aerice. Creșterea densității pulmonare cuprinde un spectru larg de modificări: condensarea pulmonară sau umplerea alveolară, sticla mată, infiltrat centrilobular, noduli pulmonari, atelectazia sau modificările interstițiale. Scăderile densității pulmonare se referă la tipurile de acumulări aerice difuze sau focale patologice în parenchim.

Tabel 6.2. Factori legați de pacient care trebuie luați în considerare la administrarea agenților de contrast paramagnetici (IRM)

Factori	Observații
1. Alergiile și reacții de tip alergic	• sunt de același tip cu cele postcontrast iodat, dar frecvența este mai redusă
2. Astmul bronșic	• bronhospasm, reacție de tip alergic
3. Insuficiența renală	• pacienții cu boli cronice renale în stadiu final (CKD5, eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2) și sever (CKD4, eGFR 15-29 ml/min/1,73 m^2) au șansă de 1% până 7% de a dezvolta fibroză sistemică nefrogenă (FSN) după una sau mai multe expuneri la agenți paramagnetici (și hemodializă). Un singur caz a fost publicat cu FSN și eGFR peste 30 ml/min/1.73 m^2 • leziunile renale acute (asociate sau nu cu afeciuni cronice renale) constituie un factor de risc pentru FSN (risc de 12%-20%) • FSN poate apare după o singură administrare a agentului de contrast paramagnetic, dar mai frecvent este asociată cu multiple administrări [4]
4. Hemodializa	• constituie un factor de risc pentru apariția FSN, dacă se utilizează un anumit grup de agenți de contrast paramagnetici
5. Insuficiența hepatică	• este considerată un factor de risc pentru FSN numai în asociere cu insuficiența renală [4]
6. Alți factori	• transplant renal, rinichi unic,cancer renal,hipertensiune arterială care necesită tratament, diabet zaharat, mielom multiplu, lupus eritematos sistemic, infecții urinare, tratament cu medicamente (antiinflamatoare nesteroide, diuretice, aminoglicozide, cyclosporine A, amfotericină, etc. [4]
7. Metforminul	• nu necesită întreruperea administrării tratamentului înainte de examinare la dozele utilizate de 0,1-0,3 mmol/kg corp [4]
8. Depuneri de gadoliniu	• la nivel cerebral, în principal la nivelul ganglionilor bazali; cantitatea depozitelor crește cu numărul examinărilor cu agenți de contrast paramagnetici; efectele asupra sistemului nervos sunt încă necunoscute

Radiografic opacitățile pot fi cu aspect de sticlă mată (hipotransparențe/opacități de intensitate redusă omogene/voalări),condensări (opacități de umplere alveolară), fibro-cicatriciale (opacități de intensitate medie cu forme neregulate și aspecte retractile cu reducerea volumului pulmonar) și opacități interstițiale (aspecte liniare difuze).

Diferențierea principalelor aspecte CT/HRCT ale densificărilor pulmonare sunt prezentate în tabel 6.3; fig. 6.1.

Aspectele radio-imagistice în patologiile pulmonare infecțioase și metode indicate de examinare

Examenul clinic este important pentru diferențierea agenților infecțioși. Aspectele radio-imagistice sunt nespecifice și dependente de condiția sistemului imunitar al pacientului (pacient imunocompetent sau pacient cu imunodeficiență) și de tipul agentului patogen.

Contextul apariției unei infecții pulmonare (pacient anterior sănătos sau pacient anterior spitalizat) permite orientarea spre o infecție dobândită cu un anumit spectru de agenți sau spre o infecție nosocomială.

Elementele morfo-patologice cu rol în radio-imagistică sunt diferite: în pneumoniile bacteriene se produce un sindrom de condensare pulmonară (umplere alveolară) în grade variabile cu stadiul și evoluția bolii cu sau fără supurații/abcedări; în pneumonia cronică există carnificarea teritoriului afectat cu modificări cicatriciale și sclerotice; bronho-pneumonia prezintă inflamație peri-bronhiolară cu extensie în lobulii secundari adiacenți (unul sau mai mulți), sub formă de condensare focală; între lobulii afectați există lobuli cu aspect normal; pneumoniile

Tabel 6.3. Diferențierea CT/HRCT a principalelor tipurilor de opacități pulmonare

Aspect HRCT al densificării	Patologia
a. Aspectul difuz de sticlă mată: creștere inomogenă a densității pulmonare; vasele pulmonare intralobulare sunt vizibile la HRCT; bronhogramă aerică poate fi prezentă (±)	pereți alveolari sunt îngroșați și este prezent material intraalveolar; semnifică procese alveolare și interstițiale, active, tratabile și potențial reversibile (exemplu edemul pulmonar acut în prima fază alveolară)
b. Aspectul densificărilor/condensări alveolare: arii focale multiple sau difuze inomogene; vasele pulmonare nu se pot identifica în ariile dense; cu bronhogramnă aerică prezentă	semnifică umplerea alveolară cu lichid sau celule; (exemplu edemul pulmonar acut, pneumonii lobare)
c. Aspect de mase conglomerate: densificări grupate,confluente, plaje de fibroză; bronhiectazii cu aspecte de tracțiune; reducere de volum pulmonar	mase dense fibroase care asociază arhitectura pulmonară modificată /distorsionată (exemplu aspectul fibro-cicatriceal)
d. Aspect interstițial liniar: îngroșări ale diferitelor componente ale interstițiului, izolate pe anumite sectoare sau concomitente pe mai multe sectoare; pot fi nete sau cu aspecte nodulare	semnifică acumulări lichidiene, celulare sau modificări ale țesutului conjunctiv din interstițiul pulmonar
e. Aspect nodular: formațiuni rotunde de dimensiuni și localizări variate, în funcție de etiologie: miliar, micronodular, macronodular;pot fi: noduli centrolobulari („arbore înmugurit"/tree in bud), noduli periferici subpleurali, noduli peribronho-vasculari sau diseminați aleatoriu (infecțioși, inflamatori, tumorali)	unele formațiuni nodulare sunt localizate la nivel interstițial altele la nivel acinar/alveolar; în funcție de natura lor pot prezenta cavitație

nosocomiale asociază arii de condensare, necroză și cavitații; embolii septici sunt focare de condensare pulmonară rezultate prin mecanism trombembolic septic pe calea arterelor pulmonare (o sursă septică în organism). Prezintă cavitații la interior. Pneumonia atipică (non-virală) este un proces inflamator interstițial, peri-bronchiolar, perilobular, asociat cu atelectazii segmentare/subsegmentare sau arii de condensare pulmonară. În tuberculoza pulmonară aspectele variază în funcție de tipul primar sau post-primar al infecției, vârsta pacientului și starea sistemului imunitar. Mycobacteriile atipice au aspecte asemnănătoare cu ale tuberculozei pulmonare, inclusiv aspect miliar, adenopatii și bronșiectazii. Nu predomină în lobii superiori și nu formează cavități [1]. În pneumonia cu jiroveci agentul este o ciupercă asemănătoare drojdiilor. Este cea mai frecventă infecție oportunistă la pacienții cu AIDS și afectează interstițiul pulmonar inițial apoi alveolele. Pneumonia virală afectează inițial căile respiratorii mari; se extinde în evoluție în alveolele peribronhiolare. La copii produc obstrucții ale bronhiolelor. În infecția pulmonară COVID-19 mecanismul este încă insuficient cunoscut, cu tropism vascular (vasculită difuză și microtromboze). În aspergiloza pulmonară se întâlnesc trei forme:

- în *formele invazive* se produce în parenchimul pulmonar o reacție celulară inflamatorie, cu edem interstițial și fibroze cicatriciale în evoluție (extensie trans-bronșică);
- în formele *semiinvazive* (cronică necrotizantă) există o patologie pulmonară preexistentă de alură cronică obstructivă, sarcoidoză, malignități sau tratamente cu corticosteroizi;
- în *formele non-invazive* (endobronșică obstructivă) dezvoltarea fungilor este masivă intralumenal în căile respiratorii cu invazie parietală bronșică; în aspergilom se produce colonizarea unei cavități

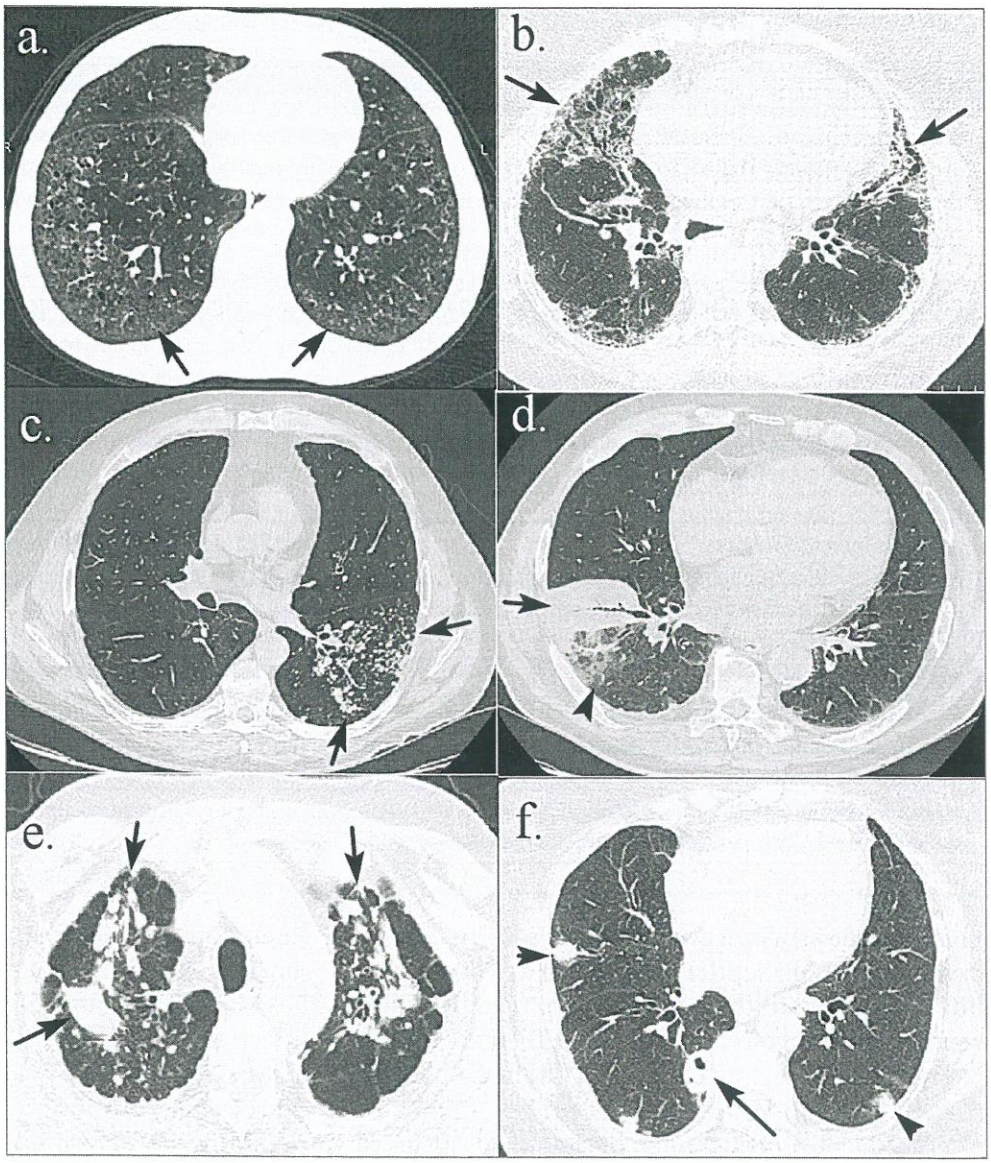


Fig.6.1. (a,b,c,d,e,f): Secțiuni axiale HRCT în fereastră de plamân; **a.** aspect de sticlă mată (interstițiul intralobular accentuat) asociat cu microchiste, localizate subpleural bilateral (săgeți); **b.** interstițiul pulmonar accentuat difuz, paracardiac bilateral si subpleural posterior (interstițiul axial și periferic) cu dilatații bronhice (săgeți); **c.** noduli centrolobulari cu aspect de arbore înmugurit (tree in bud), în lobul inferior stâng(săgeți); **d.** condensare/umplere alveolară (pneumonică), de segment antero-bazal al lobului inferior drept, cu bronhogramă aerică (săgeată) și arii de sticlă mată (infiltrat alveolar) cu distribuție inomogenă, adiacentă (vârf de săgeată); **e.** mase conglomerate, cu arii dense unele confluente, cu bronhiectazii si tracțiune cu distorsiunea parenchimului (săgeți); asociază bule de emfizem; **f.** noduli (reumatoizi), denși subpleurali bilaterali (vârfuri de săgeată), unul cu o imagine cavitară aerică la interior (săgeată)

pulmonare preexistente [1,14,15]. Candidiaza pulmonară variază în funcție de tipul histopatologic și stadiul bolii; candidiaza pulmonară prezintă 3 forme histopatologice: arterial invazivă embolică, invaziv capilară diseminată și invazivă în căile aeriene/ bronhopulmonară. Cryptococoza are cale de pătrundere în plămâni prin căile respiratorii; cryptococoza prezintă mase nodular cu sau fără cavitație; abcesul pulmonar poate fi primar sau secundar unor patologii infecțioase cu condensare pulmonară.

Tipurile de patologii și aspectele caracteristice radio-imagistice sunt prezentate în tabel 6.4.

Examenul radiografic: pentru diagnosticul de pneumonie este suficientă examinarea radiografică inițială de față și profil; în caz de evoluție clinică nefavorabilă se poate repeta radiografia frontală pentru a identifica complicațiile. La pacienții cu infecții pulmonare, radiografia pulmonară poate produce rezultate negative (aparent are aspect normal) într-un procent de 10% [1]. În caz de infecții clinice

Tabel 6.4. Aspectele caracteristice radio-imagistice în patologiile pulmonare infecțioase

Afecțiunea	Aspect radiologic	Aspect CT
Pneumonia bacteriană *Streptococ, Stafilococ, Haemophilus, Klepsiella*	Opacitate sistematizată (respectă lobi, segmente sau subsegmente), delimitată net și liniar scizural, și slab delimitată în în zonele nescizurale, de intensitate mai mică sau egală cu a opacității mediastinale, omogenă cu bronhogramă aerică prezentă (în perioada de stare), și cu alveologramă aerică prezentă(în perioada de resorbție);opacitatea nu modifică volumul pulmonar și pe cel toracic și nu modifică poziția structurilor înconjurătoare. Când vin în contact cu porțiuni ale mediastinului se șterge conturul acestora (semnul siluetei).Pot fi și bilaterale. Pneumoniile bacteriene pot asocia colecții pleurale în evoluție (opacitati caracteristice). În caz de evoluție favorabilă opacitățile pneumonice își pierd intensitatea omogen sau inomogen (aspect „în tablă de șah" cu arii de transparență pe fundalul opac) sau pseudo-cavitar (o singură imagine aerică în interiorul opacității); când se complică cu formarea de abcese (parțial drenate bronșic) se formează în interiorul opacității o cavitate aerică (transparentă) sau hidro-aerică și asociază evoluție clinică nefavorabilă. Cel mai frecvent abcedează segmentele apicale ale lobilor inferiori.	Aria de condensare pulmonară omogenă sau inomogenă, lobară, segmentară (densificare pulmonară), cu brohnogramă aerică (traiecte bronhice cu conținut aeric). Pot forma cavități centrale/abcese cu nivele hidro-aerice în cazul în care comunică cu bronșii de drenaj; delimitarea este neta scizural; în infecția cu Klebsiella pneumoniae volumul pulmonar poate fi crescut; majoritatea pneumoniilor se resorb imagistic în 10-21 de zile, maxim 1 lună.
Pneumonia cronică	Opacitatea sistematizată,bine delimitată, fără bronhogramă aerică vizibilă radiografic, poate afecta întregul lob, devine intensă, cu reducere de volum.	Densificarea este intensă cu bronhogramă prezenta, volum pulmonar mai redus și asociază tracțiuni bronșice cu bronșiectazii focale [1].
Bronho-pneumonia (pneumonia lobulară) *Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenza, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Proteus*	Multiple opacități rotunde nodulare, slab delimitate (unele confluează), sau aspect reticulo-micronodular de intensitate medie distribuite bilateral, inomogen și asimetric; predomină la nivel bazal. Bronho-pneumonia stafilococică, asociază abcese (imagini rotunde/ovalare cavitare hidro-aerice), colecții pleurale și pneumatocele (arii rotunde de hipertransparență pulmonară de dimensiuni mici sau medii). Pneumatocelele prin rupere pot produce pneumotorax. Aspectul se schimbă rapid în zile.	Focare de condensare lobulare, centrate pe bronhiolele centrilobulare (aspect de arbore înmugurit/tree in bud), diseminate în ambele câmpuri pulmonare, cu bronhogramă; pot asocia îngroșare parietală bronșică focală ± abcese pulmonare, pneumatocele, colecții pleurale (cele stafilococice) [6].
Pneumonii nosocomiale *Stafilococ, Pseudomonas, Klebsiella, Escherichia coli*	Opacitățile pulmonare cu multiple zone de transparență, cu tablou clinic sever. Localizarea este în lobii inferiori (Pseudomonas, Escherichia coli) sau lobii superiori, extinse, cu necroze și cavitație (Klebsiella). Pseudomonas poate dezvolta aspecte bronho-pneumonice cu cavitație. Cele stafilococcice au aspect bronho-pneumonic cu abcese, pneumatocele și colecții asociate [1].	Arii de condensare extinse, inomogene cu formarea de cavități. HRCT: arii de sticlă mată, în mai mulți lobi, arii de condensare, îngroșarea pereților bronșici, infiltrate peribronșice (Pseudomonas) [7,8].

Tabel 6.4. Aspectele caracteristice radio-imagistice în patologiile pulmonare infecțioase *(continuare)*

Afecțiunea	Aspect radiologic	Aspect CT
Emboli septici pulmonari *Klebsiella pneumonia, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli și Salmonella* din grupul B	Aspectul este nespecific, poate prezenta: • opacități periferice în lobii inferiori uni- sau bilateral • opacități nodulare slab delimitate bilateral cu grade variate de cavitație (dimensiuni 1-3 cm, dimensiuni variate în episoadele embolice repetate, numărul și aspectul cavității se modifică rapid de la o examinare la alta) • poate asocia colecții pleurale mici sau empiem [9]	Noduli periferici cu vasul de nutriție vizibil și cavitatie centrală (mici abcese) sau arii de condensare subpleurale cu/fără necroză (infarcte cavitare pulmonare /infarcte septice). Infarctele septice pot fi nodulare (5-35mm) sau triunghiulare (10-20 mm) cu predilecție în lobii inferiori [9]
Pneumonia atipică (non virală) *Mycoplasma pneumonia, Legionella pneumophila, Chlamydia*	Aspect interstițial accentuat peribronho-vascular, reticular și reticulo-micronodular inomogen, cu un procent redus de condensări pulmonare (38%). Colecții pleurale (Legionella) [1]	Aspect de sticlă mată cu distribuție lobulară difuză și bilaterală (în mozaic) asociată cu noduli centrilobulari (tree în bud), îngroșarea pereților bronhiolari, air-trapping și în evoluție condensări pulmonare [1].
Tuberculoza pulmonară (*Myco-bacterium tuberculosis*) și Myco-bacterii atipice (*complexul myco-bacterium avium, fortuitum, kansasii, etc.*)	**Infecția primară** tuberculoasă: a. *afectul primar* (nodul Ghon): opacitate unică (90%) sau multiplă, de aceeași parte pulmonară, frecvent în dreapta cu dimensiuni milimetrice până la 2-3 cm b. *limfangita*: opacități lineare fine de intensitate redusă, ce leagă afectul primar de hil c. *adenopatii traheobronșice*: opacitate hilară policiclică uni sau bilateral **Tuberculoza secundară**: a. *Infiltrare precoce* • infiltrat rotund Asmann: opacitate rotundă, omogenă unică, subclaviculară, de 2-4 cm, cu intensitate redusă ± micronoduli Simon-Abrikosov • infiltrat Redeker: opacitate inomogenă formată prin confluarea mai multor opacități de intensitate și dimensiuni variabil, slab delimitate • infiltrate (opacități) de tip pneumonic, sistematizate • infiltrat bronholobular Hernheiser: opacități conglomerate de 1-1,5 cm, la nivelul unui segment b. *Caverna* • cavernă de grad I sau recentă: infiltrat inomogen cu zone de transparență (aspect de miez de pâine) • cavernă recentă: imagine cavitară aerică cu perete gros, mai puțin intens, și contur extern slab delimitat; dacă asociază diseminare bronșică apar micronodulii Simon • caverna veche cu pereți subțiri, intens opaci (perete fibrozat)	*Extensia endobronhică* produce noduli denși centri lobulari cu aspect de arbore înmugurit (tree in bud), cu dimensiuni de 2-4 mm și tendință la confluere. *Aspectul miliar* are o dispoziție predominant perivasculară și paraseptală. *Pneumonia cazeoasă* prezintă aspect de condensare pulmonară inomogenă cu bronhogramă aerică, bronhiile avand calibru dilatat; asociază leziuni mici satellite (neintâlnite în alte pneumonii). *Cavitățile tuberculoase* au perete gros sau subțire în funcție de vechime (se subțiază sub tratament sau la cele cronice). *Adenopatiile* mediastinale au dimensiuni mari cu necroză centrală și priză de contrast periferică. Pacienții cu deficit imun și TBC prezintă aspect miliar, condensări pulmonare extinse fără cavitație și adenopatii hilare mari [1,10,11].

Tabel 6.4. Aspectele caracteristice radio-imagistice în patologiile pulmonare infecțioase *(continuare)*

Afecțiunea	Aspect radiologic	Aspect CT
	c. *Tuberculomul* opacitate de dimensiuni mai reduse decât infiltratul cu contur net și microopacități calcare (patognomonice) d. *Fibrotoracele* opacitate pulmonară extinsă, inomogenă, retractilă asupra structurilor din jur, fibro-cavitară unilateral+pleurezie masivă ± pneumotorace [10] **Tuberculoza miliară** poate fi prezentă atât în cadrul unei primo-infecții cât și post primară, prin diseminare hematogenă; opacități formate din noduli miliari, uniform distribuiți, de 1-2 mm, în ambii plămâni [10,11]	
Pneumonia cu *pneumocystis jiroveci (pneumocystis carinii)*	Regiuni confluente perihilare de condensare pulmonară asociată cu arii de sticlă mată ± aspect reticular (interstițiul perilobular ingroșat); dezvoltă pneumatocele și blepsuri.	Densificări cu bronhogramă aerică + aspect de sticlă mată + accentuarea interstițiului perilobular. În evoluție poate produce fibroze și pneumatocele [1].
Pneumonia virală *Influenza și para-influenza, sincițial respirator, adenovirus picornavirus, varicella-zooster*	Opacități de sticlă mată, arii de condensare pulmonară și care pot conflua (mai extinse în Influentza care se complică cu infecții bacteriene) cu aspect inomogen sau nodular, îngroșarea pereților bronhici,colecții pleurale si componente atelectatice, pneumotorax /pneumomediastin. Adenovirusurile au aspect de infecțiile bacteriene. Virusul sincițial respirator afectează mai mult bronhiolele. Varicella produce aspect pneumonic sever la adulți, cu noduli acinari de 4-6 mm care persistă mult timp și se pot calcifica. Asociază adenopatii hilare [1].	Inițial arii de densificare milimetrice focale, inomogene cu opacități centrilobulare (tree in bud); în faza subacută accentuarea interstițiului perilobular și centrilobular asociate cu modificări bronhiolare; în faza finală sindrom de umplere alveolară ca și bronho-pneumonia [1].
Pneumonia COVID-19 *SARS-CoV-2*	Trei aspecte principale se pot identifica: • desen reticular difuz • opacități periferice de sticlă mată • arii extinse de condensare pulmonară predominant periferice (5 lobi). În primele 5 zile sunt mai frecvente aspectele reticulare și de sticlă mată, ulterior între ziua 6-9 predomină aspectul de sticlă mată. Condensarea pulmonară este mai rar intâlnită în primele zile dar arată o tendință de creștere în timp [12,13]. Asociază adenopatii hilare. Fără colecții pleurale.	Aspectele CT includ: • arii pure de sticlă mată (creștere redusă a densității pulmonare cu vase centrilobulare vizibile) • sticlă mată cu condensare pulmonară (vasele centrilobulare nu mai sunt vizibile) • sticlă mată cu îngroșarea septelor perilobulare • creștere a densității cu aspect rotund,slab delimitat • opacități lineare • îngroșarea septelor perilobulare • îngroșarea pereților bronhiolari • distributie bilaterală periferică și bazală, [12,13]. Adenopatii mediastinale.
Infecții fungice *Aspergillus fumigatus, Candida albicans,*	**Aspergiloza**: a. *aspergilomul*: masă opacă rotundă sau ovalară, localizată în interiorul unei cavități pulmonare, delimitată de cavitate printr-o imagine aerică semilunară (air crescent	a. *aspergilomul*: cavitate pulmonară cu prezența în interior a unei mase dense rotunde, mobile, înconjurată de o acumulare aerică de formă semilunară poziționată antigravitațional sau pe

Tabel 6.4. Aspectele caracteristice radio-imagistice în patologiile pulmonare infecțioase *(continuare)*

Afecțiunea	Aspect radiologic	Aspect CT
Crypto-coccus (gatti și neoformans)	sign); formațiunea intracavitară este mobilă cu poziția pacientului caz în care prin repetarea radiografiei în decubit ventral masa central poate fi înconjurată pe tot conturul cu aer (semnul Monod). b. *aspergiloza de hipersensibilizare*: inițial aspectul normal sau ca și în astmul bronșic ± opacități tranzitorii inomogene (pneumonia eozinofilică); asocieri posibile sunt bronșiectaziile ± impact mucoid (opacități tubulare bronșice, semnul degetelor de manușă) cu atelectazii. c. *aspergiloza angioinvazivă*: opacități pulmonare sub formă de mase sau noduli, unice sau multiple, ± opacități triunghiulare de infarcte pulmonare prin invazie arterială; crescend sign apare în faza de recuperare. **Candidiaza**: opacități de umplere alveolară nesistematizate, nespecifice (candidiaza pulmonară) ± cavități. **Cryptococoza**: opacități nodulare cu sau fără cavitație; opacități de umplere alveolară, adenopatii mediastinale, colecții pleurale.	întreg conturul (air crescend sign și Monod sign). imagine b. *aspergiloza de hipersensibilizare*: condensări pulmonare tranzitorii, densificări centrilobulare (impact mucoid bronșiolic cu bronhocele), bronșiectazii segmentare și subsegmentare sacciforme, centrale în lobii superiori (caracteristic), îngroșarea pereților bronșici c. *aspergiloza angioinvazivă*: condensări pulmonare unice sau multiple, cu sau fără aspect de halou și/sau halou inversat,arii de infarctizări pulmonare; în interiorul opacității apariția unei imagini aerice semilunare (crescent sign) semnifică faza de recuperare [15,16] **Candidiaza**: arii de condensare pulmonară, mici abcese pulmonare sau aspect miliar și micronodular/nodular multiplu. Poate asociat aspect de halou. **Cryptococoza**: masa densă sau nodul solitar cu sau fără cavitație,noduli pulmonari cu diametrul sub 10 mm, grupați sau diseminați, arii de densificare peribronhovasculare. Cavitațiile la nivelul nodulilor sunt asociate cu imunodeficiență
Abcesul pulmonar	**Primar**: opacitate ovalară sau rotundă (neevacuat), cavitate cu conținut hiro-aeric (parțial evacuat) sau imagine cavitară aerică (complet evacuată). Abcesul recent are perete gros, iar cel cronic subțire. **Secundar**: transparență /sau imagine hidro-aerică în interiorul unei arii de condensare pulmonară.	Arie cu densitate scăzută într-o opacitate rotundă sau în interiorul unui infiltrat pneumonic. Postcontrast există priză periferică inelară. Dacă există drenaj bronhic cavitatea devine hidro-aerică sau aerică cu perete intern neregulat. Pneumonia necrotizantă produce multiple microabcese.

pulmonare cu aspect radiografic normal este indicat examenul HRCT (CT cu rezoluție înaltă).

Pneumoniile bacteriene care nu se resorb în 2 luni, presupun o afecțiune sistemică concomitentă sau un deficit imun. Complicațiile (atelectazia, empiemul, formarea de cavități) necesită excluderea unor patologii asociate (neoplasme sau bronșiectazie) [1].

Pneumoniile nosocomiale pot indica agentul patogen în funcție de momentul debutului: în primele 4 zile de la internare etiologia mai probabilă este Streptococcus pneumoniae și Haemophilus influenzae; după 5 zile de la internare etiologia frecventă este Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella și Acinetobacter. Pneumoniile nozocomiale debutează la 48 de ore după internare și nu au fost prezente la admiterea în spital [6].

Examinarea CT

Densitatea pulmonară normală în inspir este în jur de -800 UH, iar în expir de -700 UH; procesul de condensare pulmonară are densități parenchimatoase pozitive (peste + 25/+35 UH). Infecțiile pulmonare

propriuzise nu au indicație de examinare prin CT cu excepțiile:

a. complicații (abcese sau cavitație)

b. pentru identificarea unor factori favorizanți (tumori, bronșiectazii)

c. pneumonii repetitive în același teritoriu și pneumonii cronice

d. diferențierea între condensarea pulmonară, atelectazie si colecția pleurală în cazuri neconcludente radiografic

e. localizarea leziunilor anterior bronhoscopiei și lavajului bronșic

f. monitorizarea progresiei și a răspunsului terapeutic.

Diagnosticul diferențial al embolilor septici se face la examinările CT sau HRCT cu metastazele pulmonare cavitare, granulomatoza Wegener (granulomatoză cu poliangeită) nodulii pulmonari necrozați și micro-trombembolismul pulmonar [9].

În tuberculoza pulmonară metoda CT este de elecție pentru evaluarea cavitației și a suprainfectării cu Aspergillus, fistulelor bronho-pleurale, empiemului pleural, fibrotoraxul, pseudoanevrismul arterial pulmonar (Rasmussen) și al adenopatiilor mediastinale [1].

Diagnosticul diferențial al aspectelor miliare include tuberculoza miliară,mycobacteriile atipice, pneumoconiozele, infecții fungice, metastazele hematogene. Examinarea CT angioCT permite diferențierea nodulilor de vasele pulmonare (fig. 6.2).

Leziunile acinare slab delimitate trebuie diferențiate de adenocarcinomul invaziv pulmonar, alveolita alergică extrinsecă și infecțiile virale. Aspectul de arbore înmugurit (tree in bud) se identifică numai la CT și corespunde unor noduli centrilobulari densificați cu dispoziție radiară de la bronhiola de drenaj a teritoriului afectat. Diagnosticul diferențial al imaginilor cavitare se face la HRCT și include: abcesele pulmonare,emboli septici, cavitățile post infarct pulmonar, tumori necrozate, granulomatoze și pneumatocele postcontuzie pulmonară.

În infecția cu SARS-CoV-2, elementele certe de diagnostic sunt: distribuția periferică, leziuni mai mari de 10 cm, afectarea celor 5 lobi, adenopatii hilare și mediastinale. Informațiile clinice și de laborator combinate cu analize cantitative ale datelor CT pot predicționa evoluția clinică pe termen scurt a pacienților cu COVID-19.

Clinic și radiologic există mai multe forme de aspergiloză pulmonară (în funcție de autori):

- aspergilomul (micetomul, forma non-invazivă)
- aspergiloza de hipersensibilizare,
- aspergiloza invazivă:
  - cronică necrotizantă (semi-invazivă),
  - bronho-pneumonică (invazivă a căilor aeriene),
  - angioinvazivă;
- aspergiloza bronho-pulmonară obstructivă, [14,15].

Alte grupe includ aspergiloza cronică pulmonară cu două sub grupe: cronică cavitară și cronică fibrozantă. Aspectul de *halou* presupune o bandă periferică de sticlă mată în jurul opacităților pulmonare și semnifică hemoragie prin invazie arterială; este caracteristic aspergilozei angioinvazive dar se mai poate întâlni în alte patologii: infecții fungice, emboli septici, mycobacterii, rickettsioză, febraQ,viroze, neoplazii și boli inflamatorii. Aspectul de *halou inversat* prezintă o arie de sticlă mată înconjurată de condensare periferică, sub formă de bandă de 2-3 mm grosime; la imunodeficienți este un semn sugestiv pentru infecții fungice angioinvazive [16].

Abcesul pulmonar necesită diferențierea de tumorile necrotice. Cavitățile aerice trebuie diferențiate de dilatațiile bronșice, emfizemul preexistent și pneumatocelele. Peretele abcesului este mai gros decât în cazul unui pneumatocel sau a bronșiectaziei.

Examinarea IRM: pentru a evita iradierea se poate utiliza la copii, dar modularea respirației copilului cu achiziția secvențelor este dificilă. La aparate de 3T, la adulți, se pot efectua analize structurale pulmonare care permit diferențierea între o pneumonie fungică și un limfom pulmonar.

Examinarea ecografică: ecografia toracică este utilă la copii, (au perete toracic subțire), când procesul pneumonic se află în segmentele periferice adiacente peretelui toracic (ecogenitate parenchimatoasă intrapulmonară). În pneumonia COVID-19 ecografia poate evidenția benzile Kerley B, ariile periferice de sticlă mată și ariile de condensare periferice.

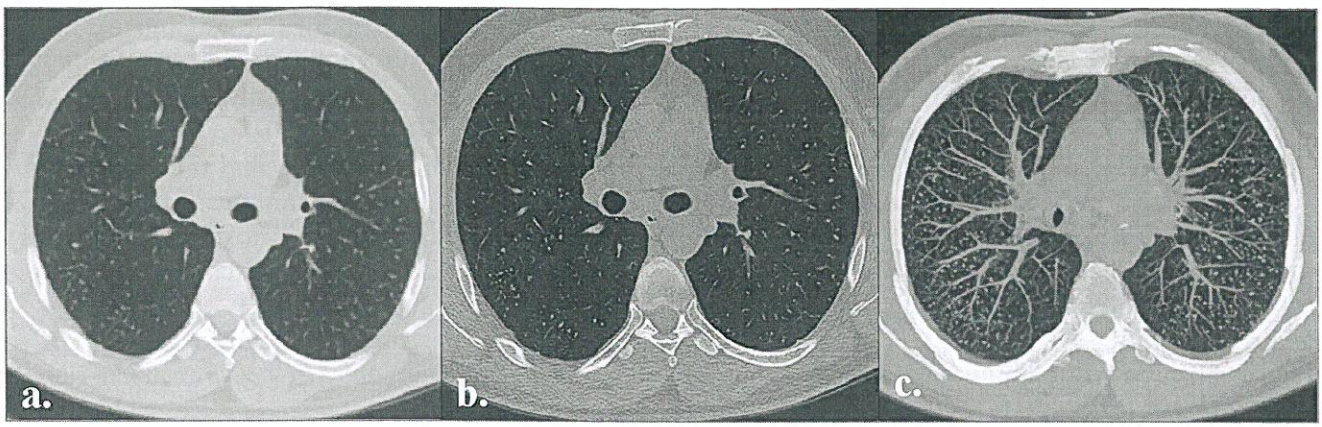


Fig.6.2. (a,b,c): noduli miliari pulmonari diseminați bilateral;secțiune în plan axial la nivelul arterei pulmonare drepte (subcarinal); **a.**CT în fereastră de plămân; **b.**HRCT în fereastră de plămân; **c.** angio-CTcu reformatare MIP (maximum intensity projection) în fereastră de plămân, pentru diferențierea vaselor de nodulii miliari (caz de tbc pulmonar)

Concluzie: Examinarea radiografică în patologia infecțioasă pulmonară este de primă intenție (orientarea diagnosticului de suspiciune și control în evoluție); în caz de complicații sau patologii preexistente se utilizează examinarea CT/HRCT toracică (fig. 6.3). Examinarea IRM poate fi utilă în situații speciale. Ecografia toracică se poate utiliza când modificările pulmonare sunt dense și în regiunile pulmonare periferice.

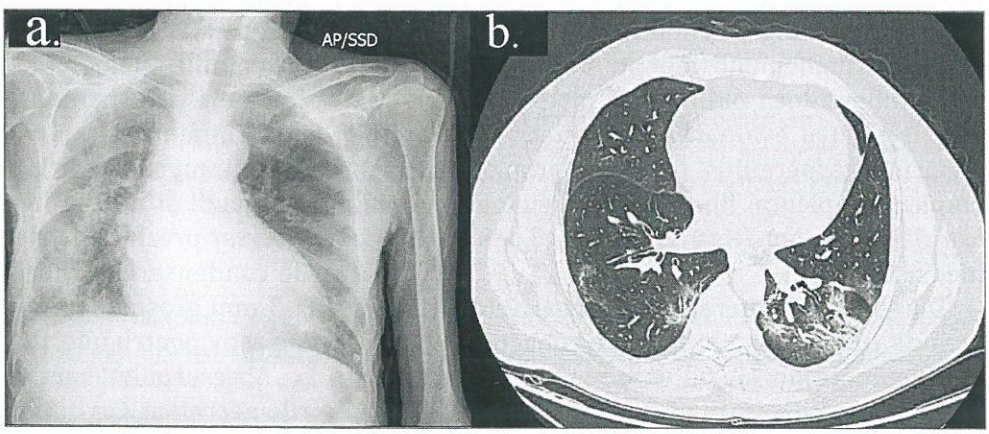


Fig.6.3. (a,b): infecție COVID-19 **a.** radiografie toracică de față incidență AP; opacități de umplere alveolară în jumatatea inferioară a campului pulmonar drept asociate cu aspecte de sticlă mată în ½ a câmpului pulmonar, superior drept,localizate periferic și în întreg câmpul pulmonar periferic stâng. **b.** secțiune CT în fereastră de plămân la nivelul lobilor inferiori: arii focale de sticlă mată în segmentul 5 al lobului mediu și laterobazal al lobului inferior drept; arii de sticlă mată cu zone de condensare pulmonară cu bronhogramă aerică, inomogene, asociate cu îngroșarea pereților bronhiolari în segmentul postero-bazal stang; leziunile sunt predominant periferice (subpleurale sau adiacente scizurilor)

Patologii pulmonare nodulare și metode de examinare

Noduli pulmonari sunt printre cele mai frecvente leziuni focale pulmonare. Pot fi de natură benignă (inflamatorii/infecțioase sau tumorale) sau malignă. Nodulul pulmonar solitar are cel mai problematic diagnostic. Există elemente radio-imagistice generale pentru diferențierea naturii nodulilor pulmonari. Elemente asociate (îngroșări pleurale, cavitații, legatura cu vasele pulmonare, priza de contrast intranodulară și adenopatiile mediastinale) ajută orientarea diagnosticului [1].

Principalele etiologii ale nodulilor pulmonari sunt: patologiile granulomatoase (tuberculomul, histoplasmoza, sarcoidoza), tumori benigne (hamartomul, condromul, pseudotumorile), tumori

maligne (carcinomul bronșic periferic, carcinomul bronșiolo-alveolar, carcinoidul, limfomul, sarcomul Kaposi și metastazele pulmonare), embolii septici, limfonodulii intrapulmonari, malformațiile vasculare și atelectazia rotundă [1].

Examinarea radiografică: permite identificarea formațiunii/formațiunilor pulmonare: număr, formă, conturul aproximativ, structura orientativă (cavitații, calcificări) și distribuția, precum și alte modificări pleuro-pulmonare asociate.

Examinarea CT±HRCT (± agent de contrast intravenos): este examinarea indicată pentru caracterizarea nodulilor pulmonari și stabilirea naturii acestora, în funcție de: *conturul* formațiunii (net la cele benigne și invadant, spiculat, cu prelungiri pleurale la cele maligne), *dimensiunile* (inițiale și în evoluție pentru noduli benigni),prezența și *tipul calcificărilor* intranodulare (centrale sau periferice sau cu aspect de halteră,ocupând peste 10 % din volum la cele benigne și excentrice, stelate, diseminate ocupînd sub 10 % din volumul nodulului la cele maligne), *densitățile* (cele benigne au numere densitometrice sub + 150 UH,cele maligne sub +100 UH), *evidențierea vaselor nutritive* (nu sunt vizibile la cele benigne cu excepția embolilor septici și pot fi identificate la cele maligne artere și vene de drenaj), *prezența cavităților intra nodulare* (centrale cu perete subțire la cele benigne și excentrice cu perete gros la cele maligne/carcinomul cu celule scuamoase), *priza de contrast intranodulară* (este tardivă și slabă sub +15 UH la cele benigne și rapidă, în fază arterială sau venoasă cu o creștere de peste +15 UH la cele maligne) și *prezența adenopatiilor* (mai frecvente la cele maligne și în afecțiunile granulomatoase) [1]. Examinarea CT este cea mai sensibilă metodă de diagnostic pentru stadializarea tumorală. În tabel 6.5 sunt prezentate particularitățile aspectelor CT în principalele leziuni nodulare pulmonare.

Cele mai frecvente metastaze pulmonare provin de la carcinomul mamar, renal, de colon, stomac, pancreas, sau seminoame și sarcoame. Conturul metastazelor poate deveni mai puțin net ca urmare a limfedemului, hemoragiilor intranodulare sau postchimioterapie [1]. Nodulii cu margini mai puțin nete ridică suspiciunea de adenocarcinoame (vechea denumire bronhioo-alveolar).

Examinarea IRM: poate fi utilă în cazul hamartoamelor pulmonare, în care componenta lipidică este redusă (prezintă hipersemnal în T1 și T2 iar componenta fibroasă/calcară hiposemnal în toate secvențele).

Concluzie: formațiunile nodulare pulmonare se pot identifica pe radiografia toracică și se pot caracteriza prin CT/HRC ± agent de contrast intravenos. Unele formațiuni (în funcție de posibilitățile de abord) se pot biopsia prin ghidaj CT nativ. Pentru confirmarea conținutului grăsos în cantitate mică se poate utiliza IRM (fig. 6.4).

Opacități focale pulmonare non infecțioase și metodele de examinare

Constituie un grup heterogen de patologii cu localizări focale unice sau multiple. În tabel 6.6 sunt prezentate aspectele radio-imagistice în principalele patologii focale pulmonare.

Examinarea radiologică poate stabili singură diagnosticul de atelectazie obstructivă/ resorbtivă; după mecanismul de producere atelectaziile se clasifică în: obstructive/resorbtive, endo- sau exobronhice (tumori, depozite mucoide, corpi străini, stricturi bronhice tuberculoase, traumatice, postoperatorii, mase și adenopatii mediastinale, măriri de atriu stâng), compresive/pasive (prin colecții pleurale, pneumotorace, atelectazie rotundă, chiste aerice sau mase adiacente), cicatriciale (fibroze interstițiale, granulomatoze și pneumoconioze) și adezive (postoperative, ARDS) [1].

Trombembolismul pulmonar se asociază în 10-15% cu infact pulmonar, iar în cazurile letale în procent de 60%; trombemboliile vasculare pulmonare nu asociază întotdeauna leziuni ischemice pulmonare datorită anastomozelor numeroase cu sistemul arterial bronșic (debitul în arterele bronșice poate crește cu 300%); în prima fază a ischemiei se produc hemoragii capilare tranzitorii (acumulări de sânge intraalveolar și bronșic); dacă fluxul arterial bronșic este redus (hipotensiune, șoc/colaps, vasodilatatoare) sau presiunea venoasă pulmonară este crescută (hipertensiune venoasă sau edem interstițial) se instalează infarctul pulmonar cu necroză, care va fi apoi înlocuită de țesut fibros cu retracție pleurală. Radiografic în faza acută/subacută este dificil de diferențiată opacitate pulmonară produsă de

Tabel 6.5. Particularităţi CT ale formaţiunilor nodulare pulmonare

Afecţiunea	Aspect CT/HRCT	Observaţii
Metastaze pulmonare	Noduli cu margini nete; localizarea predilectă este periferică lângă pleură, în lobii inferiori (66%); unele metastaze au vizibil vasul de nutriţie (feeding vesel sign); dimensiunile pot fi variate inclusiv miliare (cancerul tiroidian); metastazele unice sunt rare. Pot conţine calcificări osteosarcomul, condrosarcomul, sarcoamele de părţi moi, unele adenocarcinoame, carcinomul tiroidian; metastazele se pot calcifica postchimioterapie. Cavitaţiile sunt rare (carcinomul scuamos) [1].	Limfonodulii normali pulmonari sunt: peri-scizurali, peri-bronhiali şi intra-pulmonari; au diametrul între 3-8,5 mm; au formă rotundă, ovală, triunghiulară sau trapezoidală; conturul este net, sunt omogeni fără calcificări; unii pot avea legatură lineară densă, vizibilă cu pleura [17].
Tuberculomul	Nodul/noduli (80% multipli), bine delimitaţi unii cu margini lobulate, de 0,5mm până la 4cm; calcificările centrale sau globale sunt patognomonice; localizate în lobii superiori; cavităţiile sunt rare sau când sunt prezente sunt mici şi excentrice [1].	vezi Tabel 6.4
Histoplasmoza	Noduli cu calcificări centrale, localizaţi predilect în lobii inferiori şi fără cavitaţi.	
Pseudotumori inflamatorii pulmonare	Nodul solitar, dens, bine delimitat, lobulat cu structură heterogenă; 20% au calcificări benigne, predilecţie pentru localizarea în lobii inferiori.	A nu se confunda cu pseudotumorile pulmonare care sunt colecţii pleurale închistate.
Hamartoame	Nodul solitar pulmonar, cu contur net, rotund/ovalar sau lobulat. Calcificări/osificări cu aspect de floricele de porumb sunt prezente între 5-50%. Componenta grăsoasă (-40 UH, -120 UH) este identificabilă la 60%.Majoritatea nodulilor sunt mici (sub 4 cm) dar există şi noduli mari (peste 10 cm). Este localizat pulmonar periferic (90%) sau endobronşic (5%). Fără cavitaţie. Patognomonic: nodul solitar bine delimitat cu conţinut grăsos şi fără creştere semnificativă. Diagnostic diferenţial cu metastaza din liposarcom, noduli solizi fără ţesut grăsos şi noduli calcificaţi. Priza de contrast este inomogenă [1,18].	Conţine tesuturi diverse: cartilagiu, grăsime, ţesut cojunctiv, muscular, os (cel puţin două ţesuturi mezenchimale sunt prezente); 95% apar după 40 de ani; creşterea este lentă.
Tumora carcinoidă	Noduli denşi bine delimitaţi; dilataţia focală bronhică cu depozit mucoid poate fi singurul semn al unei tumori carcinoide intraluminale.Cavitaţiile sunt rare. Calcificări în 30% din cazuri. Priza de contrast este intensă [1].	Tumoră neuroendocrină, ± producţii hormonale ectopice.
Emboli septici	vezi Tabel 6.4	Conturul este mai puţin net decât la metastaze.
Carcinomul bronşic periferic	Nodul pulmonar solitar cu contur net, contur slab delimitat, contur spiculat (corona radiata), benzi de contact pleural (pleural tail), distorsiunea vaselor mici adiacente; uneori pot fi prezente: creşterea intraluminală, intrarea unei artere pulmonare pe marginea tumorală, vena de drenaj vizibilă, bronhie cu intrare în tumoră, creştere transscizurală. Elementele de retracţie a structurilor din jur semnifică malignitate.	Localizat periferic distal de bronhiile segmentare.
Adeno-carcinoame pulmonare (in situ, minim invaziv şi invaziv pulmonar)	Forma nodulară: masă sau nodul solitar (45%) sau multinodular (25%); bine delimitat, ± halou de sticlă mată şi pseudocavitaţii (imagini mici aerice la interior).	Diagnostic diferenţial cu metastazele pulmonare.
Malformaţii arterio-venoase pulmonare	Formaţiuni rotunde (70% solitare) pe secţiunile axiale, cu dimensiuni infracentimetrice sau centimetrice, localizate în zona centrală pulmonară ± calcificări; priza de contrast este de tip vascular (opacifiere în faza arterială) cu evidenţierea versantului arterial şi a celui venos; sunt frecvente în boala Rendu-Osler-Weber (40-60%). Pe reconstrucţiile 3D se poate identifica apartenenţa vasculară a formaţiunilor.	Există un shunt între: • arteră şi venă pulmonară, • arteră pulmonară şi arteră bronşică, • arteră bronşică şi venă pulmonară; sângele neoxigenat ajunge în atriul drept).

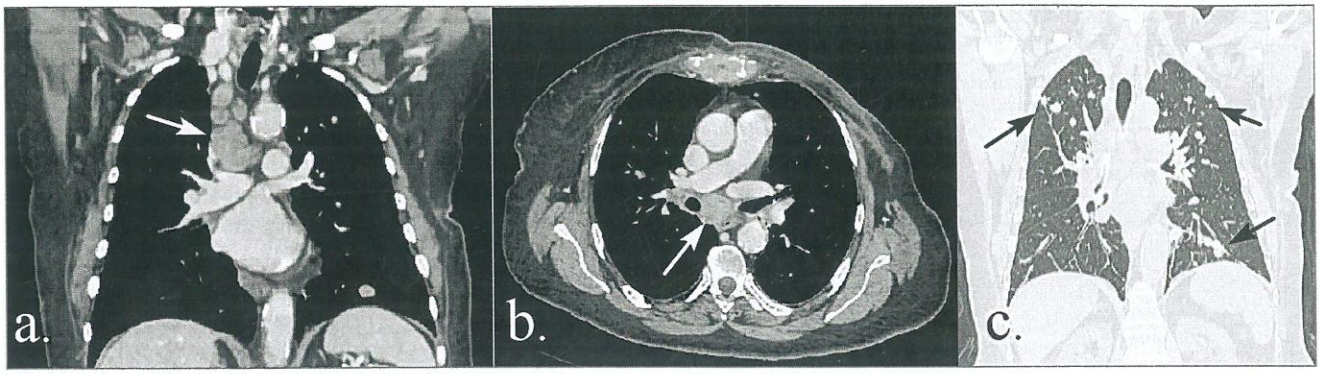


***Fig.6.4. (a,b,c)*:** adenopatii mediastinale și metastaze pulmonare; CT torace cu substanță de contrast, în fereastră de mediastin (a,b) și fereastră de plămân (c). **a.** reformatare în plan coronal la nivelul atriului stâng; adenopatii mediastinale cu necroză centrală (săgeată); **b.**achiziție în plan axial la nivel carinar; adenopatii carinare cu arii necrotice(săgeată); **c.**reformatare în plan coronal la nivelul posterior al atriului stâng; multiple imagini nodulare diseminate bilateral (săgeți).

Tabel 6.6. Aspecte radio-imagistice în principalele leziuni focale pulmonare non-infecțioase

Afecțiunea	Aspect radiologic	Aspect CT/HRCT
Atelectazia	Opacitate sistematizată cu semne indirecte de retracție a structurilor adiacente și reducere de volum pulmonar și toracic. Fără bronhogramă aerică. Hiperinflație compensatorie în plămânul contralateral sau lobul pulmonar adiacent normal.	Lob sau segment pulmonar densificat, în general fără bronhogramă aerică în *atelectaziile resorbtive*. Bronhiile cu conținut mucoid sunt aspecte tubulare hiperdense. În *atelectaziile compresive* există bronhogramă aerică. *Atelectazia cicatricială* asociază bronhiectazii și se produce în ariile de fibroză pulmonară preexistentă. *Atelectazia adezivă* este asociată cu scăderea surfactantului. După administrarea contrastului intravenos plămânul colabat are o priză mai intensă și omogenă decât în cazul unui plămân cu infiltrat inflamator sau cu modificări neoplazice [1].
Atelectazia rotundă	Opacitate rotundă sau ovalară în contact cu pleura parietală; asociază modificări pleurale adiacente (îngroșări, pleurezie, calcificări).	Nodul solitar sau masă densă triunghiulară, localizat periferic,adiacent pleurei (pleura este îngroșată sau cu colecție pleurală), cu priză de contrast omogenă; poate asocia bronhogramă aerică sau pseudocavitații. Semnul cometei /comet tail sign este prezent (tracțiunea structurilor bronhovasculare cu aspect de benzi curbilinii periferice de la opacitatea rotundă spre spre hilul ipsilateral) și mai rar, semnul picioarelor de corb /crow feet sign(benzi lineare radiare de la masa densă în parenchimul adiacent), semn ce nu trebuie confundat cu benzi de fibroză [1].
Pneumonia oragnizată cryptogenică	Opacități de umplere alveolară, inomogene uni sau bilaterale și migratorii; opacitate nodulară unică în general până la 1 cm (cele mai mari trebuie diferențiate de neoplazii) sau multiple la deficit imun asociat, [19].	Aspectele incluse: arii de condensare inomogene, subpleurale și peribronhovasculare; noduli mici peribronhici/peribronhiolari; mase nodulare mari; îngroșarea pereților bronșici; îngroșarea septelor interlobulare cu aspect de arcade; arii de sticlă mată și semnul haloului inversat [19].
Hemoragia/ hemosideroza	Opacități de intensitate redusă (sticlă mată) sau medie (condensări pulmonare cu bronhogramă aerică) cu distribuție difuză. Rar localizate apical. Cele recurente asociază opacități fibrotice în evoluție.	Hemoragie pulmonară acută: densificări acinare focale, aspect difuz de sticlă mată, condensări extinse cu bronhogramă aerică. Se resorb în 2-3 zile, cu posibila persistența mai lungă a unor aspecte lineare sau densități inomogene neregulate. Hemoragiile cronice recurente: accentuări interstițiale (prin depozite de hemosiderină) ireversibile, cu gravitate în funcție de durata și numărul recurențelor hemoragice. În faza rezorptivă a hemosiderozei aspectul de sticlă mată este asociat cu îngroșarea septelor perilobulare [1].

Tabel 6.6. Aspecte radio-imagistice în principalele leziuni focale pulmonare non-infecțioase *(continuare)*

Afecțiunea	Aspect radiologic	Aspect CT/HRCT
Adeno-carcinomul pulmonar (in situ, minim-invaziv și invaziv) pulmonar	Forma „pneumonică": inițial prezintă o opacitate de sticlă mată lobară sau segmentară; în evoluție devine opacitate cronică, de umplere alveolară, cu bronhogramă aerică, unică, lobară sau segmentară.	Opacitate focală de sticlă mată ± arii de condensare pulmonară sau numai arii de condensare pulmonară cu bronhogramă aerică. Este prezent semnul angiogramei CT (vasele pulmonare sunt hiperdense pe fondul unei hipodensități în aria de consolidare pulmonară). Semnul apare și în limfoamele pulmonare.
Limfomul	Opacități pulmonare variate: condensare pulmonară (± cavitații, bronhogramă), opacități interstițiale, colecții pleurale și adenopatii hilare cu aspect policiclic și mediastinale cu lărgirea siluetei mediastinale. Opacități pleurale cu contur neregulat (mase dense).	Aspecte variate: mase dense (condensări pulmonare) de peste 1 cm ± bronhogramă aerică, ± cavitație; mase cu origine pleurală; noduli sub 1 cm; infiltrat alveolar sau interstițial; accentuarea interstițiului peribronhovascular ± componente atelectatice; colecții pleurale; adenopatii hilare și mediastinale [20].
Sarcomul Kaposi	Opacități nodulare slab delimitate și imagini nodulare interstițiale perihilare, cu predominență în jumatatea mijlocie și inferioară pulmonară. Asociat există colecții pleurale și adenopatii hilare și mediastinale (modifică conturul siluetei mediastinale în ½ superioară).	Mase nodulare slab delimitate, de dimensiuni variate,unele de 1-2 mm, bilateral distribuite, relativ simetric, peribronhovascular cu arii de sticlă mată în jur; conturul slab delimitat se datorează infiltrării interstițiului adiacent (limfangită focală); îngroșarea septelor perilobulare cu aspect nodular (asemănătoare cu limgangita carcinomatoasă); adenopatii și colecții pleurale. Prin extensie endobronhică pot produce atelectazii. Post contrast priza leziunilor este intensă (este intens vascularizată) [1].
Infarctul pulmonar	Opacitate sistematizată de formă triunghiulară, sau cu margini rotunjite, periferică fără bronhogramă aerică; în caz de acumulare hemoragică alveolară fără necroză, opacitatea se resoarbe inomogen într-o săptămînă cu păstrarea formei; în caz de infarct opacitatea se resoarbe în luni cu aspect sechelar linear și retracție pleurală.	Arie densă triunghiulară, cu margini rotunjite, având baza la pleură și vârful la hil; predomină în lobii inferiori; dacă conține mici imagini aerice acestea sunt arii de plamân neinfarctat; cavitația este prezentă în 4-5% din infarctele constituite și este unică; Postcontrast aria centrală este hipodensă (necroză) iar periferic marginea prezintă priză (reacție congestivă); ± mică colecție pleurală sau pericardică [21]. Microemboliile pulmonare prezintă mici arii de condensare alveolară, cu formă triunghiulară și poziție subpleurală, înconjurate de arii de sticlă mată (semnul haloului) cu semnificație de componente hemoragice intraalveolare.
Granulomatoză cu poliangeită (anterior Boala Wegener)	Aspect foarte variabil, cu: • opacități nodulare multiple de dimensiuni variabile ± cavitație; • opacități de umplere alveolară periferice triunghiulare ± cavitație; • hemoragii pulmonare cu aspect de sticlă mată care îmconjoară opacitățile de consolidare sau nodulare (contur neclar); • interstițiu cu aspect reticulo-nodular bazal (prima manifestare).	Noduli sau condensări pulmonare multiple (0,5-10 mm diametrul), mai frecvent în lobii inferiori și zonele subpleurale; nodulii pot asocia vase de nutriție (ca și metastazele), cavitații (cu pereți groși și margini interioare neregulate); condensările pot prezenta bronhogramă aerică; 25% din cazuri prezintă colecții pleurale. Căile aeriene prezintă: stricturi (traheale cu lungime peste 4-5 cm, bronhiile principale și bronhiile lobare), reacții inflamatorii peritraheale, îngroșări parietale traheo-bronșice. Componenta hemoragică produce arii de sticlă mată sau condensări pulmonare, care dacă sunt recurente asociază modificări fibrotice (benzi dense și accentuarea septelor perilobulare) [1].
Granulomatoză eozinofilică cu poliangeită (sindromul Churg-Strauss)	Aspect nespecific cu: opacități periferice de condensare migratorii/tranzitorii; mici colecții pleurale (50%).	Cel mai frecvent sunt condensările pulmonare sau aspect de sticlă mată, bilaterale, uneori simetrice (prin hemoragii pulmonare); aspecte mai rare sunt: noduli centrilobulari, îngrosări ale pereților bronșici și bronșiectazii; accentuarea septelor perilobulare semnifică edem interstițial de cauză cardiacă sau infiltrație septală eozinofilică [22].

hemoragia alveolară și zona de ischemie/ necroză pulmonară. Hemoragiile alveolare fără infarct se resorb într-o săptămână, iar infarctele pulmonare se resorb în luni, cu cicatrizare. Infarctele pulmonare sunt invariabil poziționate subpleural [20]. Aria infarctată se poate suprainfecta (pneumonie postinfarct) sau abceda (abces post infarct) sau prezenta cavitație (cavitatea post infarct poate fi aseptică sau suprainfectată).

Examinarea CT/HRCT: permite identificarea cauzei unei atelectazii pulmonare.

Pneumonia organizată este histopatologic o pneumonie cu inflamație alveolară cu etiologii variate inclusiv infectioasă. Pneumonia organizată cryptogenică este forma idiopatică a pneumoniei organizate și face parte dintre pneumoniile idiopatice interstițiale [1,19].

Hemoragia intrapulmonară are cauze variate: vasculite, pneumonia necrotico-hemoragică, hemosideroza idiopatică, tulburări de coagulare, traumatisme și biopsii. Hemosideroza pulmonară idiopatică este caracterizată prin episoade recurente de hemoragii pulmonare fără glomerulo-nefrită șimodificări serologice. Hemoragia intrapulmonară indiferent de cauză, produce în stadiul acut o creștere a densității alveolare [1].

Granulomatoza cu poliangeită are afectare pulmonară în 95 %. Aspectul CT/HRCT este asemănător cu cel din granulomatoza limfoidă.

În granulomatoză eozinofilică cu poliangeită este necesară investigarea suplimentară prin IRM cardiacă (afectare în 66% din pacienți și 95% din necropsii): reducerea fracției de ejecție a ventriculului stâng, cu edem miocardic și priză de contrast tardivă intramiocardică, subendocardică și subepicardică [22].

Modificările parenchimatoase cu creșterea difuză a densității pulmonare (creștere a atenuării radiației X) sunt evaluate în funcție de gradul de creștere a densității, forma (nodulară, lobulară sau geografică, omogenă sau inomogenă) și extensia modificărilor. Evaluarea se face prin examinarea CT/HRCT.

Concluzie: Examinarea radiografică poate pune singură diagnosticul în cazul atelectaziei resorbtive, atelectaziei rotunde și infarctului pulmonar. Celelalte patologii enumerate necesită cel puțin o evaluare

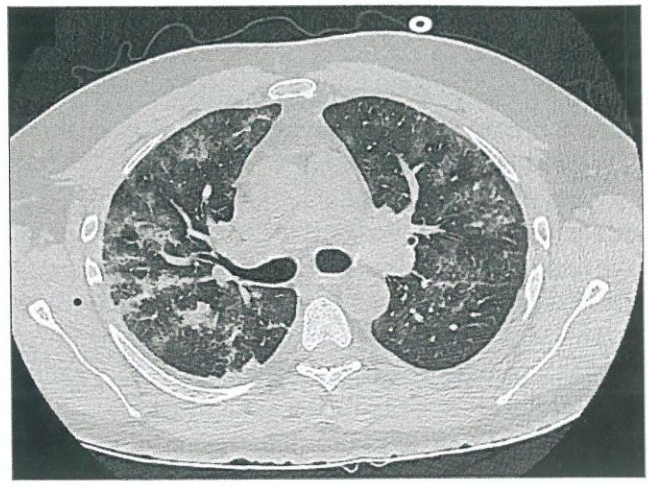


Fig.6.5. Microembolii pulmonare grăsoase post- operatorii, pentru fractură de membru inferior; examinare HRCT în plan axial, în fereastră de plămân, caudal de bifurcația traheei; multiple arii de condensare pulmonară triunghiulare, înconjurate de benzi de sticlă mată (semnul haloului) în dreapta și arii triunghiulare de sticlă mată în stanga.Fără tromboze intraluminale la nivelul arterelor pulmonare la examinarea angio-CT

CT/HRCT pentru caracterizarea în detaliu a leziunilor pulmonare (fig. 6.5).

Patologii interstițiale difuze de tip reticular sau linear

Anatomic interstițiul pulmonar prezeintă 3 compartimente:

- *Interstițiul axial* cu două componente: *interstițiul peribronho-vascular* (care manșonează de la mediastin până la bronhiolele terminale, pachetul bronhovascular) și *interstițiul centrilobular* (interstițiul care continuă pe cel peribronho-vascular în interiorul lobulului secundar Miller, manșonând arteriolele, capilarele și bronsiolele).
- *Interstițiul periferic* compus din interstițiul *subpleural* (adiacent pleurei viscerale) și interstițiul *perilobular* (sau septele perilobulare, care separă lobulii pulmonari secundari între ei). Interstițiul periferic conține vase limfatice și vene pulmonare.
- *Interstițiul intralobular* este rețeaua de legătură între interstițiul periferic și cel centrilobular.

În mod normal interstițiul pulmonar nu este vizibil radiologic și Computer Tomografic cu excepția lobulului secundar Miller datorită septelor subțiri, pe radiografii bine executate și a septelor perilobulare

(0,1 mm) subpleurale anterioare și mediastinale, în plan axial, pe imaginile HRCT. În mod normal din lobulul secundar se identifică la HRCT arteriola centrilobulară, în zona centrală, ca o structură densă vasculară cu aspect de litera Y sau X.

Când interstițiul pulmonar devine vizibil aspectul este patologic, iar termenii utilizați sunt de accentuare/îngroșare a interstițiului pulmonar (la CT/HRCT) și desen pulmonar accentuat pe radiografie. Îngroșarea interstițiului pulmonar este produsă morfo-patologic prin acumulare lichidiană, proliferare celulară, depozite diverse sau fibroză.

Aspectul radiografic: opacitățile interstițiale sunt liniare sau nodulare, de intensitate redusă, contur net, topografie difuză, nesistematizate și neconfluente, cu evoluție lentă; regiunile în care se evaluează radiografic interstițiul pulmonar (și vascularizația pulmonară) sunt: hilară, infrahilară, intercleidohilară, în câmpul pulmonar mijlociu periferic și bazal drept (cranial de sinusul costo-diafragmatic lateral). Există patru *forme radiologice* (sau modele/tipare) *de opacități interstițiale*: a. linear, b. reticular, c. micronodular/nodular, d. reticulo-micronodular (tabel 6.7). Aspectele pot fi combinate și sumate radiografic. Modelul radiografic al afectării interstițiale depinde de substratul morfopatologic al bolii pulmonare și de porțiunea de interstițiu afectată.

Aspectul CT/HRCT: toate tipurile radiologice de opacități interstițiale se regăsesc, cu mențiunea că rezoluția și distribuția spațială în plan axial a modificărilor interstițiale este superioară: este posibilă localizarea distinctă a modificărilor în compartimentele intesrtițiului pulmonar. Opacitățile interstițiale la CT au anumite *particularități* care rezultă din poziționarea lor paralelă cu planul axial de secțiune și nesumate pe imagine. Aceste particularități sunt:

a. majoritatea sunt lineare, cu parcurs scurt sau lung; când aceste linii se intersectează între ele se formează aspectul reticulat (întâlnit și radiografic); **b.** în funcție de substratul morfo-patologic, opacitățile liniare pot fi subțiri și regulate, groase și neregulate sau cu aspect nodular; **c.** îngroșarea interstițiului subpleural este perceput ca o îngroșare pleurală sau scizurală adiacentă; **d.** îngroșarea interstițiului peribronho-vascular este identificat ca o îngroșare a peretelui bronhic sau o creștere a diametrului arterelor pulmonare; **e.** îngroșarea interstițiului centrilobular axial este identificat ca ramificații liniare ce se extind de la nivel central la periferia lobulului pulmonar secundar; **f.** când există o fibrozare a interstițiului, îngroșarea acestuia va produce o densificare liniară neregulată (peribronho-vascular,subpleural, perilobular și intralobular); **g.** fibroza focală sau infiltratul celular focal în interstițiu produce densificări cu componentă nodulară; **h.** îngroșarea interstițiului care înconjoară alveolele nu este vizibilă direct (dimensiuni prea mici), dar se poate vizualiza o ușoară creștere a densității pulmonare, care se numește „aspect de sticlă mată"; **i.** când există densificări lineare groase (milimetrice) și lungi (2-3 cm) care traversează parenchimul pulmonar și care nu corespund cu teritoriul interstițial septal sau intralobular, acestea sunt denumite benzi parenchimatoase; pot semnifica atelectazii, fibroză pulmonară avansată (asociază distrucții și distorsiunea parenchimului) sau septe perilobulare contigue.

Diagnosticul diferențial al opacităților interstițiale pulmonare propriu-zise (boli ale interstițiului pulmonar) se face cu patologia structurilor pe care le mănșonează (artere,vene, limfatice și bronhii/bronhiole) și care poate produce opacități lineare asemănătoare.

Aspectele HRCT corelate cu etiologia cea mai frecventă sunt:

1. Aspectul de linii perilobulare /interlobulare (interstițiul periferic); HRCT: îngroșarea septelor perilobulare. Când însoțesc aspectul de sticlă mată sunt foarte subțiri. Când sunt neregulate indică prezența fibrozei. Patologii interstițiale în care apar sunt: cu *contur net* în edem pulmonar interstițial, limfangită carcinomatoasă, proteinoză alveolară,pneumonie lipoidă, limfangioleiomiomatoză; cu *contur nodular* în sarcoidoză activă, silicoză în stadiu incipient,, silicoză,limfangită carcinomatoasă; cu *contur neregulat* în sarcoidoză stadiu final, fibroză pulmonară, pneumoconioze, silicoză,azbestoză, pneumonie cronică alergică [1].

2. Aspectul de linii intralobulare (interstițiul septal al acinilor și alveolelor); sunt localizate în pe-

Tabel 6.7. Forme radiografice de opacități interstițiale

Opacități	Aspect radiologic	Patologii interstițiale
a. liniare	• **la nivel peribronhovascular** (hilar și perihilar) se produce o ștergere a conturului net al arterelor și bronhiilor lobare, segmentare și subsegmentare, cu creșterea opacității hilare de ansamblu. Nu se poate diferenția de afectarea primară a căilor aeriene unde există și îngroșare parietală bronșică (bronșiectazie, astmul bronșic) • **la nivel periferic** opacitățile interstițiale formează liniile Kerley A și Kerley B. Liniile Kerley A au lungime de 2-6 cm, grosime sub 1 mm, și orientare oblică prin parenchim spre hilul pulmonar. Sunt produse de îngroșarea interstițiului care conține comunicările dintre vasele limfatice perivenoase și limfaticele peribronho-arteriale. Însoțesc pe imagine întotdeauna liniile Kerley B. Liniile Kerley B sunt periferice, au 1-2 cm lungime, sunt subțiri și au traiect perpendicular pe pleura viscerală cu care ajung în contact. Reprezintă îngroșarea interstițiului de la nivelul septelor interlobulare aflate în imediata proximitate a pleurei viscerale	Edemul interstițial cronic, limfangita carcinomatoasă, fibroza interstițială pulmonară de orice tip Edemul pulmonar acut, limfangita carcinomatoasă, pneumonia virală acută și pneumoniile bacteriene atipice
b. reticulare	Constau dintr-o rețea (sau plasă) de linii curbe difuz distribuită în întregul plămân. Rețeaua poate fi fină, medie și groasă **Rețeaua fină** (se mai numește „aspect de sticlă mată") este formată din linii foarte fine cu ochiurile rețelei transparente mici, cu diametrul de 1-2 mm. Este produs de îngroșarea difuză a interstițiului din parenchimul pulmonar **Rețeaua medie** (denumită și „aspect în fagure de miere") este formată din linii de grosime medie cu ochiurile transparente mai mari, având diametrul între 3 mm și 10 mm. Este produsă de îngroșarea interstițiului axial și a interstițiului periferic **Rețeaua groasă** este formată din linii groase cu ochiurile transparente ale rețelei foarte mari, avand diametrul de peste 10 mm. În ochiurile rețelei se formează chiste aerice prin distrucții ale parenchimului pulmonar	**Rețeaua fină** se regăsește în edemul pulmonar interstițial și pneumonia interstițială acută. **Rețeaua medie** se întâlnește în fibroza pulmonară. **Rețeaua groasă** se întâlnește în sarcoidoză, histiocitoză cu celule Langerhans și fibroza pulmonară idiopatică
c. nodulare/ micronodulare	Sunt produse prin prezența în interstițiul pulmonar a unor opacități mici și rotunde (micronoduli/ noduli). În funcție de diametru, denumirea nodulilor variază: noduli miliari (sub 2 mm), micronoduli (2-7 mm), noduli (7-30 mm) și mase nodulare (peste 30 mm) Există unele caracteristici radiografice care permit diferențierea nodulilor interstițiali de cei cu localizare alveolară: sunt omogeni, de intensitate crescută, fără bronhiogramă și alveogramă, bine delimitați, conturul este net fiind înconjurați de plamân cu aspect normal	Nodulii miliari și micronodulii se regăsesc în tuberculoza miliară și histoplasmoză (boli granulomatoase), metastaze pulmonare hematogene (carcinomatoză pulmonară miliară în cancerul renal, tiroidian, melanoame) și în pneumoconioze (silicoza). Nodulii și masele nodulare se regăsesc cel mai frecvent în metastazele pulmonare
d. reticulo-micronodulare	Presupune superpoziția unui aspect reticular cu un aspect micronodular sau poate rezulta din suprapunerea unor opacități reticulare (componenta micronodulară aparentă)	Combinarea aspectul reticular cu aspectul micronodular se întâlnește în sarcoidoză, silicoză și limfangită carcinomatoasă

rimetrul lobulului pulmonar secundar. HRCT: includ două tipuri principale: *a.* un aspect reticular intralobular și *b.* aspectul de ramificații centrolobulare.

a. Aspectul reticular intralobular presupune prezența unei rețele fine și regulate. Poate fi asociat cu îngroșarea septelor perilobulare și a interstițiului subpleural sau cu aspectul de „sticlă mată". Când există fibroză se asociază microchiste aerice de aproximativ 1mm diametrul, aspectul fiind denumit „în fagure de miere". Aspectul de sticlă mată la CT este format din arii focale cu densitate crescută, limitate la teritoriul lobulului pulmonar secundar. Spre deosebire de umplerea alveolară, în sticla mată se pot identifica arteriolele centrilobulare și nu prezintă

bronhogramă aerică. Substratul morfopatologic este reprezentat de îngroşarea septelor alveolare cu sau fără umplere alveolară inflamatorie sau lichidiană.

b. Aspectul de ramificaţii centrolobulare este produs de îngroşarea interstiţiului centrilobular. Opacităţile liniare pleacă radial din zona centrală a lobulului secundar spre periferie. Poate asocia ingroşarea interstiţiului peribronhovascular. Patologii interstiţiale în care sunt prezente: frecvente în fibroză pulmonară, azbestoză,proteinoză alveolară, pneumonie lipoidă şi pneumonie cronică alegică;rare apar în edemul pulmonar interstiţial, sarcoidoză,limfangită carcinomatoasă.

3. Aspectul de linii produs de îngroşare a interstiţiului subpleural. HRCT: însoţesc îngroşarea septelor perilobulare cu care se continuă. Patologii interstiţiale în care sunt prezente: edem pulmonar interstiţial, azbestoză, fibroză pulmonară.

4. Aspectul de linii peribronho-vasculare, (interstiţiul axial proximal). HRCT: sunt greu de diferenţiat de patologia arterială, bronşică şi limfatică adiacentă; afectarea interstiţială se recunoaşte prin creşterea calibrului arterial şi îngroşarea pereţilor bronhici. Dacă opacităţile liniare adiacente pachetului bronho-vascular sunt minime diagnosticul este dificil, dar dacă este evident îngroşat şi neregulat diagnosticul devine evident. Conturul neregulat dintre interfaţa peretelui bronhic (sau al vaselor) şi plămânul adiacent aerat se numeşte semnul interfeţei şi indică o îngroşare a interstiţiului peribronho-vascular. Patologii interstiţiale cu linii peribronho-vascualre cu contur net sunt: edemul pulmonar interstiţial,limfangita carcinomatoasă, fibroză pulmonară); patologii cu contur neregulat /nodular sunt sarcoidoza, silicoza, limfangita carcinomatoasă, fibroza pulmonară,pneumonia cronică alergică.

5. Aspectul de benzi pulmonare sau densităţi neregulate. HRCT: cicatrici fibroase parenchimatoase şi septe interlobulare groase; însoţesc fibrozele pulmonare. Patologii interstiţiale cu astfel de aspecte sunt fibroza pulmonară, silicoza, pneumoconioze, tuberculoza, azbestoza.

6. Aspectul de „fagure de miere". Este definit morfopatologic prin prezenţa de spaţii chistice aerice mici delimitate de epiteliul bronhiolar cu pereţi groşi compuşi din ţesut dens fibros. HRCT: caracteristice sunt spaţiile chistice aerice delimitate de densificări liniare neregulate, sub formă de arcade. Chistele aerice au dimensiuni variate cu diametrul mediu de 1 cm, având pereţi cu grosime de 1-3 mm. Localizarea predilectă este subpleurală şi în lobii inferiori. Patologii interstiţiale cu acest aspect sunt frecvente în azbestoză, sarcoidoză, pneumonie cronică alergică, fibroză pulmonară şi rare în silicoză, pneumoconioze, histiocitoză (fig. 6.6, fig. 6.7).

Patologii parenchimatoase cu scăderea densităţii pulmonare şi metodele de examinare

Cuprind modificări pulmonare cu creşterea transparenţei pulmonare (radiografic) şi scăderea

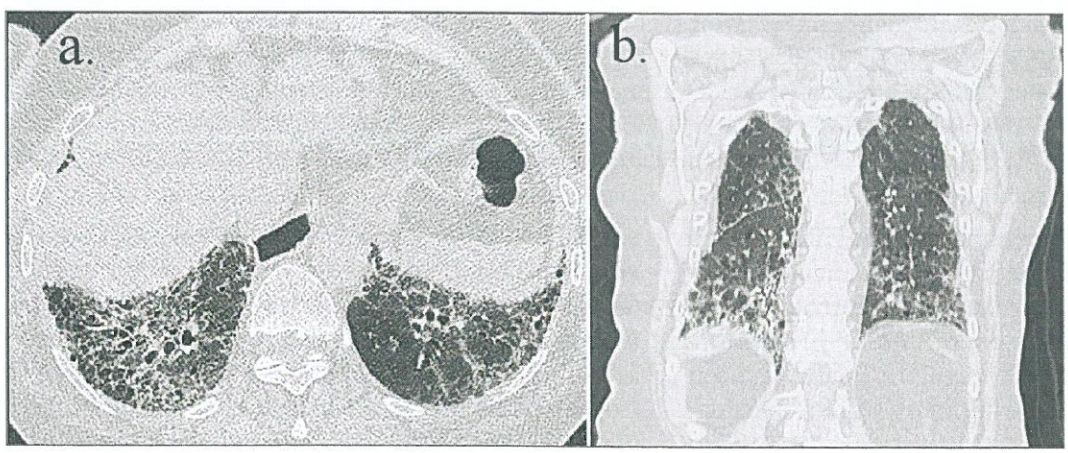


Fig.6.6.a,b. Fibroză pulmonară în cadrul dermatomiozitei; HRCT în fereastră de plămân. **a.**secţiune axială la nivelul bazelor pulmonare; aspect de „fagure de miere" cu imagini microchistice aerice de dimensiuni variate şi interstiţiul periferic şi axial accentuat. **b.** secţiune reformatată în plan coronal la nivel paravertebral

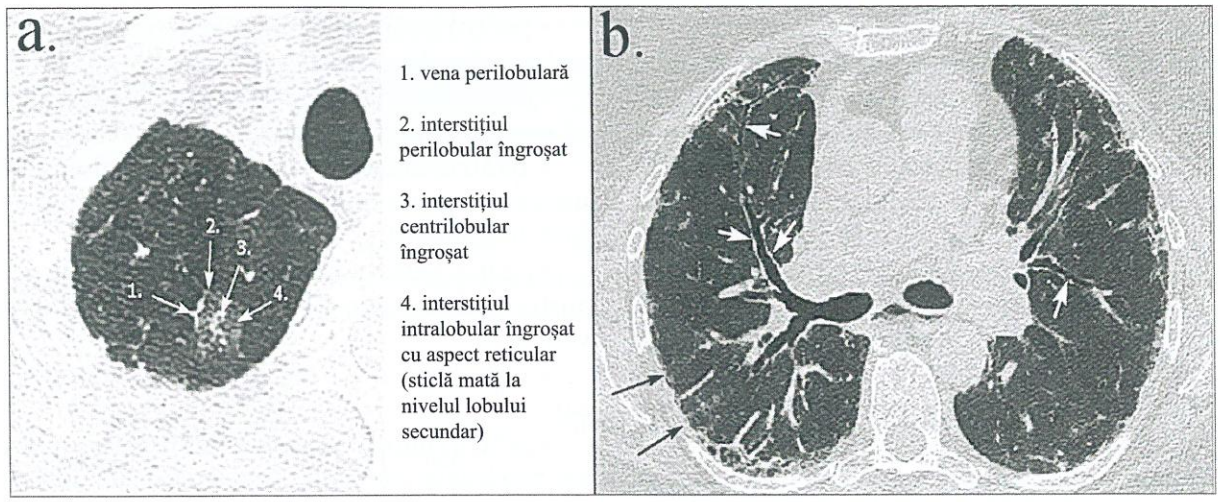


Fig.6.7.a,b. **a.** lobul secundar cu aspect de sticlă mată;secțiune HRCT în fereastră de plămân, în plan axial la nivelul segmentului apical al lobului superior drept; imaginea prezintă un lobul secundar pulmonar patologic cu interstițiul perilobular, intralobular și centrilobular accentuate; vasele centrilobulare sunt vizibile. **b.** semnul interfeței: secțiune HRCT în fereastră de plămân, în plan axial cranial de bifurcația traheală într-un caz de fibroză pulmonară în stadiu avansat; interstițiul peribronho-vascular îngroșat conferă un perete extern neregulat bronșiilor (săgeți albe scurte); îngroșarea interstițiului subpleural produce un contur neregulat pleurei viscerale (săgeți negre); asociat există dilatații bronșice segmentare și periferice

densității pulmonare/ scăderea atenuării pulmonare (la CT/HRCT) cu topografie difuză, regională sau focală.

Emfizemul pulmonar este produs printr-o dilatație ireversibilă a căilor aeriene distal de bronșiola terminală cu distrucția pereților alveolari. Poate fi centrilobular, panlobular și paraseptal. Aspectul comun întâlnit radiografic/CT este hipertransparența pulmonară cu desen pulmonar /scăderea densității pulmonare (hiperinflație), cu distribuție difuză, asociată cu mărirea volumului pulmonar și toracic (torace emfizematos) și aspecte de air-trapping.

Aspectele CT/HRCT de retenție aerică cuprind: arii cu densitate normală alternând cu arii de densitate scăzută, bine delimitate, pe scanările în inspir; pe scanările în expir ariile cu hiperinflație (air-trapping) nu prezintă deloc sau minimal creșteri ale densității. Localizarea zonelor cu hiperinflație pot fi centriacinare (emfizem centrilobular), panacinar (emfizem panlobular) sau subpleural (emfizem paraseptal). În stadiile avansate de emfizem formele panlobular și centriacinar nu mai pot fi distinse, (tabel 6.8) [1].

Afecțiuni cu hiperinflație pulmonară se întâlnesc în: emfizemul vârstnicilor, boli cronice obstructive,

Tabel 6.8. Tipurile CT/HRCT de emfizem pulmonar

CT: emfizem centrilobular	**CT: emfizem panlobular**	**CT: emfizem paraseptal**
• arii de hiperinflație mici, circumscrise, dispersate • în parenchimul normal • predilecție pentru lobii superiori	• arii de hiperinflație coalescente, ariile normale sunt rare • reducere a vascularizației pulmonare • predilecție pentru lobii inferiori	• arii circumscrise de hiperinflație localizate subpleural în unghiurile costo-frenice, regiuni apicale și peribronho-vascular
sunt afectate bronșiolele respiratorii cu periferia lobulului secundar intact; frecvent la fumători	afectarea bronșiolelor respiratorii, ductelor alveolare și alveolelor	afectează alveolele din vecinătatea pleurei/scizurilor și a interstițiului peribronho-vascular

emfizem post bronşiolită obliterantă la copii (Swyer -James), emfizemul compensator, atelectazii sau aspecte cicatriciale, stenoze bronhice cu ventil (corpi străini, tumori, stenoze), stadiul final al unor boli inflamatorii cu fibroză sau la pacienţi cu deficit de alfa-1 antitripsină. Air-trapping se regăseşte în bronşiolita obliterantă şi stenoze bronhice cu ventil.

Modificările aerice localizate/chistice, pulmonare sunt: chistele pulmonare,pneumatocele, bule de emfizem, aspectul de fagure de miere şi cavităţile aerice. Diferenţierea lor este posibilă prin HRCT: *chistul pulmonar* este frecvent sub 1 cm, are perete cu grosime sub 3 mm, net (epiteliu bronşic) şi este înconjurat de ţesut pulmonar normal; *pneumatocelul* se formează prin stenoză la nivelul bronşiolelor respiratorii post infecţioase sau posttraumatice cu mecanism de ventil; are perete foarte subţire; *emfizemul bulos* conţine spaţii aerice rezultate prin confluenţa unor lobuli secundari cu distrucţia septelor;prezintă bule de peste 1 cm diametru până la 20 cm; marginea este subţire sub 1 mm, fără perete propriu; *aspectul de fagure de miere* prezintă multiple chiste (mm sau cm) cu perete gros, fiind caracteristic fibrozei pulmonare avansate; *cavităţile aerice* se formează în interiorul unei arii de condensare pulmonare sau tumori pulmonare (cu necroză); au perete gros, cu grosime variabilă (mm sau cm) cu margine interioară netă sau neregulată în funcţie de natura caviatăţi [1]. Afecţiuni cu aspect de chiste pulmonare sunt histiocitoza cu celule Langerhans, limfangioleiomiomatoza pulmonară şi toate afecţiunile interstiţiale cu aspect de fagure de miere.

Concluzie: modificările emfizematoase pulmonare de ansamblu şi air-trapping-ul precum şi unele structuri chistice aerice se pot identifica radiologic; prin CT/HRCT se evaluează tipului de emfizem,se stabileşte gradului de afectare emfizematoasă pe baza unui scor (raportul între aria zonelor emfizematoase şi aria totală pulmonară, pe secţiuni axiale) şi se pot caracteriza structurilor chistice localizate.

Metode de examinare în leziunile pulmonare posttraumatice şi sindromul de detresă respiratorie acută

Procedurile de examinare indicate în **traumatismele toracice** în funcţie de modificările patologice suspectate sunt:

- pentru lezări scheletice ale peretelui toracic, se utilizează radiografia toracică;
- pentru hemotorace şi pneumotorace, se utilizează ecografia,respectiv radiografia toracică;
- pentru contuzia şi dilacerația pulmonară se utilizează iniţial radiografia toracică urmată de CT toracic standard;
- pentru hematoamele mediastinale, şi lezări ale aortei se face angio-CTnativă şi în faza arterială şi venoasă;
- leziunile cardiace necesită ecocardiografie, ± CT cardiac
- pentru rupturi traheale şi bronşice se utilizează bronhoscopia, completată eventual de CT pulmonar;
- pentru rupturile diafragmatice se utilizează proceduri combinate care includ examinarea CT cu reformatări în multiple planuri;
- pentru opacităţi neclasabile se utilizează examinarea CT [1].

Sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA/ARDS) prezintă morfo-patologic modificări de permeabilitate capilară (cu edem interstiţial şi alveolar), urmate de modificări fibrotice şi ocluzii vasculare cu ischemii şi necroze parenchimatoase. Aspectele radiologice se manifestă tardiv după debutul clinic (uneori după 12 ore). Radiologic şi CT se pot identifica trei stadii: Stadiul I (exudativ precoce), Stadiul II (intermediar proliferativ) şi Stadiu III (cronic fibrotic), (tabel 6.9) [1].

Concluzie: traumatismele toracice se pot evalua ecografic pentru leziunile superficiale parietale de părţi moi şi colecţiile pleurale; ecocardiografia este indicată în lezările cardiace; radiografia evidenţiază leziunile scheletice, hemo-pneumotoracele şi modificările parenchimatoase; examinarea CT stabileşte detaliile modificărilor parenchimului pulmonar şi leziunile vasculare mediastinale prin angio-CT.

Diagnosticul radio-imagistic al tumorilor traheo-bronşice

Neoplaziile traheo-bronşice benigne sunt rare şi întotdeauna intralumenale (hemangioame, hamartoame, paraganglioame, neurofibroame şi papiloame). Tumorile maligne traheale sunt rare; cele mai frecvente tumori bronşice sunt carcinoamele;

Tabel 6.9. Stadiile radio-imagistice ale sindromului de detresa respiratorie acută

SDRA	Timp	Aspect radiologic	Aspect CT
stadiu I vasodilatație + stază capilară cu tromboze	primele 24 ore	opacități interstițiale + opacități alveolare	interstițiul îngroșat + arii cu condensări alveolare + sticlă mată
stadiu II hemoragii intraalveolare + depozite de fibrină	2-7 zile	opacități de umplere alveolară cu bronhogramă aerică, difuze, inomogene sau confluente	ca și radiografia + infiltrate pneumonice în 70%, dificil de diagnosticat; bronhiectazii + sticlă mată = semn precoce de fibroză; emfizem pulmonar interstițial (ventilație cu presiune pozitivă continuă)
stadiu III fibroză interstițială	după 7 zile	opacități reticulare interstițiale ± pneumotorace și pneumomediastin	interstițiul cu aspect de fibroză și distorsiunea parenchimului, pneumotorace și pneumomediastin

tumorile carcinoide (neuroendocrine) sunt sub 4% [1]. Aspectele radioimagistice ale tumorilor maligne bronșice depinde de localizarea lor, dezvoltarea predominantă endobronșică sau exobronșică, gradul de invazie pulmonară și a structurilor adiacente, prezența determinărilor secundare pulmonare, ganglionare mediastinale, limfatice pulmonare, pleurale și osoase.

Examinarea radiografică (incidență de față și profil) poate identifica o tumoră malignă bronșică. Formele radiografice sunt: hilare nodulare (centrale), forme mediastino-hilare, forme endobronșice (cu atelectazie,pneumonie recurentă sau stenoze cu ventil). Metastazele pulmonare, adenopatiile, colecțiile pleurale și unele metastaze osoase se pot diagnostica radiografic.

Examinarea CT/HRCT aduce informații suplimentare pentru caracterizarea formațiunii, localizarea, gardul obstrucției bronșice, extensia pulmonară (inclusiv nodulii sateliți) și mediastinală, invazia vasculară, pleurală, esofagiană,cardiacă /pericardică, vertebrală și determinările secundare la nivel toracal. Stadializarea tumorală se face prin CT toracic +agent de contrast intravenos; pentru complicațiile vasculare se poate suplimenta examinarea cu angio-CT (fig. 6.8).

Unele aparate CT multidetectori au posibilități de reconstrucții intralumenale endobronșice/endotraheale virtuale. Examinarea CT-ul poate ajuta bronhoscopia pentru orientare și ghidaj bioptic.

Examinarea IRM ± agent de contrast aduce informații suplimentare în cazurile neconcludente la CT, privind detaliile de invazie în structurile adiacente mediastinale și pleurale.

Examinarea ecografică poate identifica mase cervicale inferioare cu compresiune traheală sau formațiuni traheale (cervicale) intralumenale.

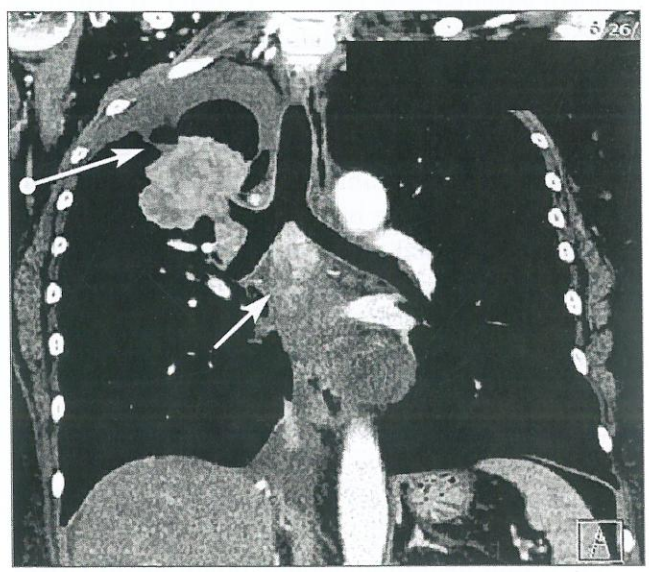


Fig.6.8. Tumoră malignă de bronhie lobară superioară dreaptă; examinare CT cu agent de contrast în fază arterială, în fereastră de mediastin; reformatare în plan coronal la nivelul bifurcației traheale; formațiunea tumorală are priză de contrast inomogenă, intensă în fază arterială (hipervascularizată) cu arii de necroză; invazie în pleura apicală (săgeată cu capăt sferic); adenopatie carinară cu hemoragie activă prin erodarea unei artere mici adiacente (săgeată)

Aspectele radio-imagistice dobândite în patologiile vaselor pulmonare și metodele de examinare

Radiografia pulmonară: modificările vascularizației pulmonare (gradele de severitate ale hipertensiunii venoase pulmonare, prezența și gradele hipertensiunii arterială pulmonare, hipertensiunea mixtă, oligemia și hiperemia pulmonară) se pot identifica pe radiografia toracică de față, prin evaluarea desenului pulmonar în regiunile specifice: hilar,intercleido-hilar, infrahilar, parahilar periferic și supradiafragmatic extern.

Examinarea CT (HRCT nativ și angio-CT) poate aduce informații suplimentare în caz de hipertensiunea pulmonară cronică trombembolică (perfuzie în mozaic), boală pulmonară veno-ocluzivă și sindromul hepato-pulmonar.

Hipertensiunea pulmonară cronică trombembolică: prezintă aspect de tromb-emboli cronici intraluminal cu modificări de perfuzie cu aspect de mozaic la nivel pulmonar (arii bine delimitate, unele cu densitate crescută și altele cu densitate scăzută). Calibrul vascular este crescut cu ariile cu densitate crescută și scăzut în celelalte (ariile de sticlă mată nu prezintă creștere a calibrului vascular). Asociat pot coexista aspecte cronice de infarct pulmonar. Semnele de hipertensiune arterială sunt: diametrul conului arterei pulmonare peste 29 mm, arterele distale cu decalibrare bruscă cu aspect conic, vase cu contur neregulat cu microtrombi sau vase fără permeabilitate (lipsa prizei de contrast).

Boala pulmonară veno-ocluzivă asociază elementele de hipertensiune arterială pulmonară cu hipertensiune postcapilară și edem pulmonar.

Semne CT sunt: artere pulmonare dilatate,edem pulmonar interstițial (îngroșări septale perilobulare și sticlă mată) și semne de încărcare ventriculară dreaptă.

Sindromul hepato-pulmonar poate însoți ciroza hepatică. Semnele CT pulmonare native sunt dilatații ale vaselor mici și capilarelor vizibile subpleural; la angio-CT se pot pune în evidență și mici șunturi arterio-venoase sub pleurale [1].

Metode de examinare radio-imagistice în patologiile pleurale și parietale

Patologii pleurale

Principalele patologii pleurale sunt colecțiile, tumorile pleurale benigne (rare, mezotelioame, lipoame, fibroame, dintre care 70% au originea în pleura viscerală și restul în pleura parietală) și tumorile pleurale maligne (mezotelioame, limfoame și metastaze) [1].

Examinarea radiografică evidențiază opacități latero-toracice (sau posterioare) cu semne clasice de apartenență la pleura toracică. Colecțiile se pot clasifica radiografic în colecții libere (mici, mari, medii) sau închistate pleural și scizural. Tumorile mezoteliale au aspecte asemănătoare cu colecțiile închistate latero-toracic de care trebuie diferențiate; cele maligne pot prezenta elemente de invazivitate.

Examinarea CT: nu se utilizează pentru diagnosticul de colecție pleurală; este utilă eventual pentru diferențierea unui empiem pleural de o colecție lichidiană, hemoragică (peste + 30 UH) sau un chilotorace (valori negative). CT este indicată în evaluarea tumorilor pleurale și a metastazelor pleurale care asociază și colecții pleurale secundare. Aspect particular prezintă mezoteliomul malign: îngroșare pleurală extinsă, cu densități parenchimatoase, priză de contrast intensă și inomogenă,cu grosime neregulată; poate cuprinde întreaga pleură a unui hemitorace, plămânul având aspect încastrat sau poate asocia colecție hemoragică. Formele avansate pot asocia colecție pericardică,osteolize costale și metastaze pulmonare. Limfoamele Hodgkin și non-Hodgkin pot asocia modificărilor mediastinale și pulmonare, colecții pleurale. Afectarea pleurală modifică strategia radioterapiei și de aceea necesită identificarea acesteia.

Ecografia: patologiile pleurale și cele ale peretelui toracic sunt poziționate superificial și accesibile examinării ecografice cu sau fără agenți de contrast specifici, precum și drenajului și biopsiei ecoghidate.

Examinarea IRM: se utilizează în cazurile în care examinarea CT nu a fost concludentă, privind extensia endotoracică a unei formațiuni parietale sau extensia unei formațiuni maligne pleurale /

pulmonare spre peretele toracic (de exemplu extensia unei formațiuni parietale la nivel pleural pe arii restrînse sau în caz de tumori maligne apicale / Pancoast-Tobias).

Patologii parietale

Cele mai importante sunt tumorile parietale, iar dintre acestea majoritatea sunt metastatice (la adulți adenocarcinoame iar la copii neuroblastoame sau infiltrate leucemice). Tumorile primare sunt rare și au origine cartilaginoasă sau osoasă sau de părți moi.

Principalele metode de examinare în aceste patologii sunt ***ecografia*** (± agent de contrast) și ***IRM*** care este superioară examinării CT în evaluarea invaziei părților moi ale peretelui toracic.

Concluzie: patologia pleurală poate fi investigată radiografic, ecografic și prin CT; pentru patologia parietală este indicată examinarea ecografică și eventual prin IRM.

BIBLIOGRAFIE

1. Prokop M, Galanski M, Molen AJ, Prokop CS. Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body,cap.9:Lungs and Tracheobronchial System, Thieme- Stuttgart,2003:295-371
2. Rasuli B, Di Muzio B et al. Iodinated contrast media adverse reactions, 2018; https://radiopaedia.org/articles/iodinated-contrast-media-adverse-reactions?lang=us
3. Baz R, Deacu C. Medii de contrast iodat și paramagnetic utilizate in practica radiologică; https://www.srimr.ro/uploads/files/Medii_contrast_pe_scurt.pdf
4. American College of Radiology. ACR Manual on Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media, 2020, ISBN: 978-1-55903-012-0; https://www.acr.org/- /media/ACR/files/clinical-resources/contrast_media.pdf
5. Iodinated Contrast Media Guideline, V2.3,© The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists®, March 2018
6. Knipe H, Paks M. Bronchopneumonia; 2020. https://radiopaedia.org/articles/27561
7. Bell D.J, Shetty A. Hospital-acquired pneumonia;2020. https://radiopaedia.org/articles/26829
8. Weerakkody Y. Pulmonary pseudomonas aeruginosa infection;2013 https://radiopaedia.org/articles/25269
9. Weerakkody Y. Septic pulmonary emboli; 2020. https://radiopaedia.org/articles/22848
10. Zaharia C. Diagnosticul radio-imagistic în tuberculoza pulmonară, 5/136. II în S.M Dudea Radiologie Imagistică Medicală, Vol I, Editura Medicală, București, 2015, 466-467
11. Weerakkody Y, Gaillard F. Tuberculosis (pulmonary manifestations); 2020. https://radiopaedia.org/articles/8631
12. Vancheri S.G, Savietto G, Ballati F et al. Radiographic findings in 240 patients with COVID-19 pneumonia: time-dependence after the onset of symptoms, European Radiology, 2020, https://doi.org/10.1007/s00330-020-06967-7
13. Liu M, Zeng W, Wen Y, et al. COVID-19 pneumonia: CT findings of 122 patients and differentiation from influenza pneumonia, European Radiology, 2020, https://doi.org/10.1007/s00330-020-06928-0
14. Bratu A.M, Zaharia C. Aspergiloza,cap.5/133.IV.1.b în S.M Dudea Radiologie Imagistică Medicală, Vol I, Editura Medicală, București, 2015, 455-456
15. Bell D. J, Gaillard F. Pulmonary aspergillosis.2021 https://radiopaedia.org/articles/937
16. Radswiki T, Knipe H. Reversed halo sign (lungs). 2010. https://radiopaedia.org/articles/11129.
17. Weerakkody Y, Bell D. Intrapulmonary lymph nodes;2013. https://radiopaedia.org/articles/25079
18. Sheikh Y, Gorrochategui M. Pulmonary hamartoma.2008. https://radiopaedia.org/articles/4602
19. Jin T. Y, Dhamija E. Cryptogenic organizing pneumonia. 2020. https://radiopaedia.org/articles/7109
20. Weerakkody Y. Pulmonary Lymphoma.2010. https://radiopaedia.org/articles/11117
21. Fischer J. C, Sharma R. Pulmonary infarction.2011.https://radiopaedia.org/articles/12900
22. Hacking C, Weerakkody Y. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.2010. https://radiopaedia.org/articles/9724

7

EXPLORAREA SCINTIGRAFICĂ ÎN PATOLOGIA PULMONARĂ

Gabriel Andrieș

Introducere în Medicina Nucleară

Medicina Nucleară reprezintă o specialitate multidiciplinară care utilizează substanțe radioactive și aparatură specifică în scopul de a studia diversele procese fiziopatologice, și care poate diagnostica, stadializa sau trata pe cale neinvazivă, diversele afecțiuni.

În contrast cu celelalte tehnici imagistice care evidențiază morfologia diverselor organe (US, CT, IRM), medicina nucleară poate furniza importante informații funcționale referitoare la țesuturile normale sau diverse condiții patologice ale pacienților. Pentru tratament, există la dispoziție numeroase radiofarmaceutice cu tropism selectiv, care sunt utilizate în vederea iradierii specifice diverselor tumori.

În decursul anilor au existat câteva momente cruciale care au reprezentat pași importanți în progresul acestei discipline. Introducerea în practica clinică a Gamma-camerei Anger, descoperirea ^{99m}Tc-*pertechnetatului* (principalul radionuclid utilizat și astăzi în explorarile scintigrafice), dezvoltarea unei largi game de radiofarmaceutice, introducerea tehnicii SPECT și PET, au făcut ca medicina nucleară să joace un rol însemnat în diverse specialități medicale cum ar fi cardiologia, oncologia, neurologia, pneumologia sau psihiatria.

Ultima decadă a fost marcată de impresionante progrese în medicină, în special în domeniul înțelegerii proceselor patologice la nivel molecular, aspect ajutat în paralel de dezvoltarea unor tehnologii imagistice de diagnostic tot mai sofisticate. Creșterea numărului de boli cronice în întreaga lume, în particular a cancerului, a determinat apariția unei noi discipline de cercetare biomedicală numită Imagistica Moleculară, care permite vizualizarea, caracterizarea și cuantificarea proceselor biologice ce au loc la nivel celular sau subcelular. Aceste imagini, obținute cu ajutorul Imagisticii Moleculare, reflectă căile celulare și moleculare precum și mecanismele diferitelor boli în contextul subiecților umani.

Această dezoltare rapidă a metodelor de diagnostic și tratament a produs o modificare majoră a paradigmei în tratamentul pacienților cu cancer, de la tratamentul standard la tratamentul personalizat. Ca urmare a acestei modificări, procesul de diagnostic și tratament al bolilor s-a schimbat de la interacțiunea singulară dintre un specialist și pacient, la o abordare pluridisciplinară care are în centrul atenției pacientul.

În acest context, medicina nucleară a urmat și ea o schimbare majoră, transformându-se dintr-o imagine funcțională la nivelul unui organ/țesut într-o imagine funcțională ce detectează modificări la nivel celular și molecular. Astfel, aparatura de medicină nucleară a fost cuplată cu alte modalități imagistice CT sau IRM pentru a îmbunătăți acuratețea diagnostică și pentru a optimiza rezultatele tratamentului.

Diagnosticarea și caracterizarea bolilor cu ajutorul CT sau IRM se bazează pe criterii morfologice cum ar fi dimensiunile, textura sau atenuarea tisulară. CT și IRM furnizează informații referitoare la modificările legate de dimensiunile organelor sau densitatea tisulară, împreună cu localizarea anatomică precisă. Pe de altă parte, imaginile PET sau SPECT se bazează pe distribuția unui agent radioactiv în timp și spațiu, permițând vizualizarea unui proces fiziologic sau fiziopatologic, aspect ce sugerează caracteristicile funcționale ale unei boli.

Datorită caracteristicilor imaginilor scintigrafice care au o rezoluție spațială limitată (6-8 mm), este foarte dificil de a preciza localizarea anatomică a diverselor afecțiuni, fapt ce face de multe ori dificilă interpretarea studiilor scintigrafice. Pentru a înlătura acestă limitare, imaginile moleculare și funcționale obținute prin tehnica PET sau SPECT și imaginile anatomice obținute prin tehnica CT au fost fuzionate în așa-numitele *„dispozitive hibride"* ce utilizează scanere combinate, cum ar fi: PET/CT sau SPECT/CT (în timp ce scanerele PET/IRM sunt în curs de testare). Aceste modalități imagistice hibride permit ca, într-o singură ședință imagistică, să se efectueze o evaluare combinată a funcției și structurii unui organ. Aceste considerații imagistice demonstrează de ce imagistica morfologică (CT) și imagistica funcțională (SPECT/PET) sunt tehnici complementare și nu competitive (în special dacă înregistrarea precisă a imaginilor este realizata utilizând o singură unitate imagistică ce combină ambele metode).

Principii generale

Un radiofarmaceutic poate fi un radionuclid separat, cum ar fi ^{131}I, sau un radionuclid atașat unei molecule cu tropism selectiv pentru anumit organ sau sistem (un medicament, o proteină sau o peptidă) care, atunci când este introdusă în organism prin injectare i.v., pe cale orală sau prin inhalare, se acumulează în organul sau țesutul de interes.

În studiile de medicină nucleară, un produs radiofarmaceutic este administrat pacientului și cu ajutorul unui dispozitiv imagistic (Gamma-cameră) care detectează radiațiile provenite de la pacient, se vizualizează imagini care arată modificările biochimice produse în corpul uman.

Radionuclizi utilizați în medicina nucleară

Radionuclizii (denumiți și radioizotopi) sunt elemente chimice radioactive. Nucleul unui radionuclid instabil devine stabil (din punct de vedere energetic) prin emisia de energie, cum ar fi particule α sau β. De asemenea, nucleul poate emite energie sub formă de radiații electromagnetice, numite *radiații gamma*. Deși radionuclizii pot fi găsiți în natură, toți radionuclizii utilizați în medicina nucleară sunt produși în mod artificial în acceleratoare liniare, ciclotroane sau reactori nucleari. Fiecare radionuclid are proprietăți unice (timp de înjumătățire fizic, emisie de particule) care îl fac util pentru diagnostic sau tratament.

Technețium - 99m

Technețiu 99m este un radionuclid care emite fotoni gamma cu o energie (140 KeV) care poate fi ideal detectată de gamma camera Anger, un dispozitiv imagistic utilizat în întreaga lume. Technețiul 99m este ușor de utilizat în practica clinică deoarece este eluat dintr-un generator de Molybden - 99 care are timp de înjumătățire de 66 de ore și care poate fi stocat în fiecare laborator de medicină nucleară. Cu ajutorul Tc^{99m}, care are timp de înjumătățire de 6 ore, se pot marca o multitudine de farmaceutice (kituri) care permit diagnosticarea multor afecțiuni. Astăzi, Tc^{99m} este cel mai utilizat radionuclid în medicina nucleară, fiind folosit în mai mult de 70% dintre proceduri.

18-Fluor-Deoxiglucoza (18F - FDG)

Tumorile și anumite organe cum ar fi creierul sau cordul folosesc ca sursă de energie glucoza. FDG (Fluor-deoxi-glucoza) reprezintă un analog al glucozei marcat radioactiv cu Fluor-18 (produs în ciclotron), este utilizat în tehnica PET (Positron Emission Tomography) pentru a oferi o hartă a sediului în care este metabolizată glucoza în organism.

Deoarece tumorile, la fel ca unele organe – creier, inimă –, folosesc ca sursă de energie glucoza, FDG este utilizat pe scară largă în diagnosticul cancerului, în cardiologie, neurologie și psihiatrie. Astfel, în caz de cancer, în funcție de intensitatea captării 18F-FDG (care reprezintă consumul de glucoză), se poate face o diferențiere între celulele canceroase și celulele sănătoase. În plus, se poate vizualiza nu numai sediul tumorii, ci se pot face diferențieri ale nivelului captarii FDG în cadrul țesutului respectiv, fapt ce poate caracteriza mai bine o leziune (cât dintr-o tumoră e activă metabolic sau răspunsul tumorii după chimioterapie). Cu toate acestea, FDG poate fi captat și în alte tipuri de leziuni, cum ar fi focare infecțioase, astfel că specificitatea diagnostică a 18F-FDG este oarecum limitată. Interpretarea imaginilor în context clinic și în corelație cu informațiile imagistice morfologice (CT) poate crește acuratețea diagnosticului.

Aparatura imagistică utilizată în medicina nucleară

Gamma camera

Gamma camera este formată din mai multe elemente – colimatoare, cristal de scintilație, tuburi fotomultiplicatoare, toate formând „capul detector" montat pe un gantry. Sistemul detecteaza evenimentele luminoase produse la interacțiunea dintre fotoni gamma (provenite de la pacient) și cristalul de scintilație. După ce o scintilație este produsă în cristal, aceasta este detectată și amplificată de tuburile fotomultiplicatoare situate în spatele cristalului și trimisă către un computer care reconstruiește și afișează imagini bidimensionale. Imaginile reconstruite reflectă distribuția și concentrarea relativă a radiofarmaceuticului la nivelul organului investigat.

Tehnica SPECT

Single photon emmision computed tomography (SPECT) reprezintă una din cele mai utilizate tipuri de aparate folosite în medicina nucleară. Gamma-camerele SPECT pot fi dotate cu unul sau doi detectori, sunt folosite pentru a obține imagini tridimensionale ale organelor sau sistemelor investigate. Pentru a achiziționa imagini prin tehnica SPECT, gamma camera se rotește în jurul pacientului astfel încât se obțin multiple imagini (proiectii) din multiple unghiuri. Imaginile sunt apoi reconstruite cu ajutorul unui computer. Radiofarmaceuticele utilizate pentru explorarea SPECT sunt marcate cu radionuclizi emițători de radiații gamma cum ar fi Tc^{99m} pertechentat, Iod-123, Taliu-201. Tehnica SPECT este utilizată larg în studiile de perfuzie miocardică sau pentru explorarea fluxului sanguin cerebral.

Tehnica PET (Tomografie cu emisie de pozitroni)

Agenții utilizați în tehnica PET sunt produși în ciclotron prin bombardarea elementelor stabile cu protoni, deuteroni sau nuclei de heliu. Izotopii rezultați (18F, C, N, O) vor conține în exces protoni care se vor dezintegra prin emisie pozitronică. Tehnica PET utilizează substraturi fiziologice (ex. glucoza) care sunt marcate cu acești izotopi emițători de pozitroni. Pătrunși în materia vie, pozitronii (ce au sarcină pozitivă) parcurg o distanță minimă în țesuturi (1-2 mm pentru F^{18}) înainte de a avea loc o reacție de anihilare (la întâlnirea unui electron), reacție însoțită de emisia a doi fotoni gamma cu o energie de 511 KeV la 180^0 unul față de celălalt. Localizarea fenomenului de anihilare este înregistrată prin „detecția în coincidență" a celor doi fotoni.

Toate scanerele PET utilizează tehnologia scintilației în care un foton incident interacționează cu un detector, producând o scintilație care este detectată de un tub fotomultiplicator situat înapoia cristalului. Scanerele PET moderne sunt dotate cu sute de detectori situați pe inele circulare care permit o foarte bună localizare spațială, rezoluția sistemului (3-4 mm) fiind limitată de dimensiunile detectorilor. Imaginile PET pot fi achiziționate în 2D sau 3D.

Sisteme hibride

SPECT/CT

Așa cum am menționat anterior, tehnicile imagistice hibride au fost introduse în practica clinică în ultima decadă. Sistemul hibrid SPECT/CT are în componență o gamma camera cu dublu detector SPECT utilizată pentru obținerea de imagini planare (2D) sau tomografice (3D), la care este atașat, în același gantry un CT multislice. Ambele sisteme utilizează aceeași masă de examinare.

Sistemele hibride SPECT/CT au în componență în același gantry un dispozitiv CT low-dose multislice și folosesc aceeași masă de examinare. Achiziția

de imagini scintigrafice se realizează prin rotația secvențială a detectorilor în jurul pacientului. Achiziția SPECT durează aproximativ 20-30 de minute. Pacientul, care rămâne nemișcat pe masa de examinare, este apoi translatat in gantry-ul CT, unde se achizitionează imagini de transmisie (radiații X) cu rezoluție spațială crescută, într-un timp scurt (aproximativ 30-40 de secunde pentru regiunea examinată). Imaginile SPECT și CT sunt afișate pe același display. În plus, se obțin imagini de fuziune, care reprezintă suprapunerea imaginilor color SPECT peste imaginile CT în scală gri.

PET/CT

Sistemul hibrid PET/CT reprezintă o tehnologie nouă, introdusă de D. Townsed în 2004, care încorporează în același gantry ambele sisteme (PET și CT). Astfel metoda PET/CT prezintă avantaje față de fiecare dintre cele două metode utilizate separat:

a. printr-o singură explorare imagistică se pot obține imagini metabolice (PET) și anatomice (CT), într-un timp redus față de utilizarea separată a celor două metode;

b. deoarece pacientul nu se deplasează între cele două examinări, fuziunea imaginilor este foarte bună;

c. examinarea permite atât diagnosticul tumorilor primare, cât și al metastazelor, aspect ce oferă posibilitatea stadializării tumorilor;

d. regiuni dificil de examinat imagistic (regiunea cervicală, capul, mediastinul, abdomenul postchirurgical) pot fi examinate cu mare acuratețe;

e. imaginile fuzionate PET/CT pot fi folosite atât pentru stabilirea cu precizie a regiunilor pentru radioterapie, cât și pentru evaluarea posttratament chirurgical, chimioterapie și/sau radioterapie.

Tehnica scintigrafiei pulmonare

Scintigrafia pulmonară este o procedură de diagnostic imagistic care poate fi efectuata fie ca scintigrafia de ventilație pulmonară (V), ca scintigrafie de perfuzie pulmonară (Q) sau ambele, pentru a evalua tulburările cardiovasculare și pulmonare.

Scintigrafia pulmonară de ventilație (V) se bazează pe inhalarea unui aerosol radioactiv ce conține particule lichide sau solide. Particulele se depun la periferia plămânului, proporțional cu ventilația regională. Aerosolul lichid utilizat este ^{99m}Tc-diethylen-tetraamino-pentaacetate, ^{99m}Tc-DTPA. Picăturile trebuie să fie mai mici de 2 microni pentru ca acestea să ajungă la periferia plămânului. ^{99m}Tc-DTPA este eliminat din regiunea alveolară prin difuzie transepitelială. Timpul de viață biologic variază de la 80±20 min la nefumătorii sănătoși la 45±8 min la fumătorii pasivi sănătoși și la 24±9 min la fumătorii sănătoși. ^{99m}Tc-DTPA resorbit este excretat prin filtrare glomerulară în rinichi. Rata clearance-ului pulmonar de ^{99m}Tc-DTPA este un indice al integrității membranei epiteliale alveolare. Clearance-ul crescut, duce la un timp de înjumătățire mai scurt și apare cu activitatea inflamatorie alveolară de orice fel, cum ar fi alveolita de natură alergică sau toxică. Pentru utilizare diagnostică, clearance-ul ^{99m}Tc-DTPA poate fi evaluat folosind scintigrafie planară sau tomografică. Înregistrarea continuă de peste 20-45 de minute permite o analiză mai detaliată pentru evaluarea clearance-ului bifazic în boală.

Technegas® este un aerosol ce conține particule solide de grafit. Diametrul mediu mai mic de 0,2 microni asigură faptul că acesta ajunge periferia pulmonară chiar și în cazul pacienților cu boli pulmonare obstructive. Particulele Technegas au un diametru de aproximativ 0,005-0,2 μm și sunt hidrofobe, dar tind să crească prin agregare și, prin urmare, ar trebui utilizate în decurs de 10 minute de la generare. Particulele de grafit sunt eliminate încet din regiunea alveolară prin resorbție. Timpul de înjumătățire biologic este de 135 de ore.

Scintigrafia de perfuzie pulmonară (Q) (fig. 7.1) se caracterizează prin microembolizarea cu particule marcate radioactiv, injectate i.v. într-o venă periferică la nivelul circulației funcționale pulmonare. Scanarea de perfuzie este de obicei realizată cu ajutorul ^{99m}Tc macroagregat de albumină umană (^{99m}Tc-MAA). Particulele MAA au dimensiuni diferite, cu cele mai multe în intervalul 20-40μ, și, cu marea majoritate, în intervalul 10-90μ. Capilarele pulmonare au de obicei diametrul de 7-10μ, în timp ce arteriolele terminale sunt de aproximativ 35μ. Astfel, ca urmare a injectării în sistemul venos, particulele MAA trec prin inima dreaptă și se fixează în arteriolele pulmonare precapilare. Distribuția particulelor în arborele arterial

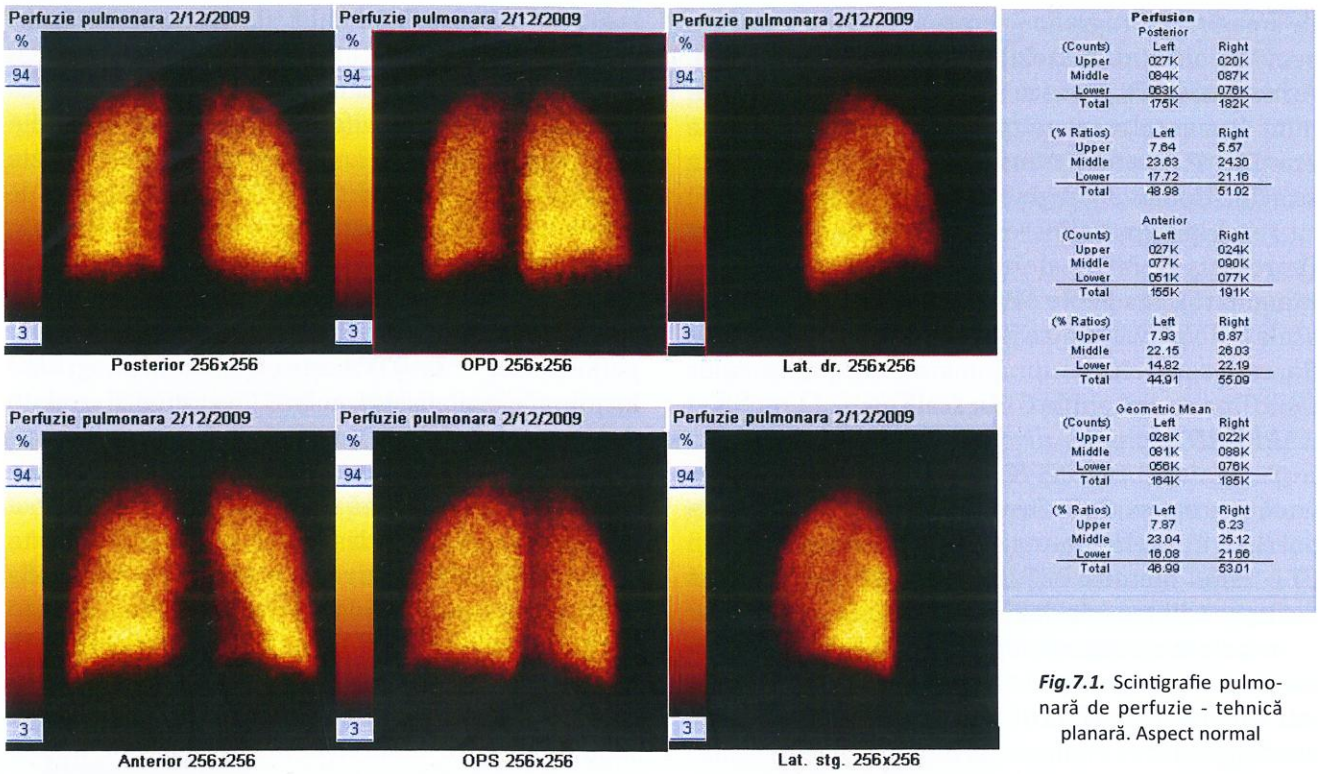


Fig.7.1. Scintigrafie pulmonară de perfuzie - tehnică planară. Aspect normal

pulmonar reflectă cu acurateţe perfuzia pulmonară regională. De obicei, sunt injectate 200.000 - 500.000 particulele, într-o doză de 2-4 mCi. Deoarece există aproximativ 300 de milioane de arteriole pulmonare, aproximativ 1/1000 sunt blocate prin injectarea de MAA. În ciuda acestui fapt, numărul de particule ar trebui să fie redus din motive de siguranţă în cazurile de hipertensiune arterială pulmonară, şunturi dreapta-stînga, plămân unic, şi în cazurile pediatrice. Injectarea se face în poziţia culcat pentru a obţine o distribuţie mai uniformă pe ariile pulmonare.

Indicaţii clinice comune

Indicaţiile pentru scintigrafia pulmonară includ, dar nu se limitează la următoarele:

A. Cea mai frecventă indicaţie clinică

Cea mai comună indicaţie clinică pentru scintigrafia pulmonară este de a determina probabilitatea emboliei pulmonare.

B. Indicaţii clinice mai puţin frecvente

1. Documentarea gradului de rezoluţie a emboliei pulmonare.

2. Cuantificarea funcţiei pulmonare diferenţiale înainte de chirurgia pulmonară pentru cancer pulmonar.

3. Evaluarea transplanturilor pulmonare.

4. Evaluează bolile congenitale ale inimii sau ale plămânilor precum şunturi cardiace, stenozele arteriale pulmonare şi fistulele arteriovenoase şi tratamentul acestora.

5. Confirmă prezenţa fistulei bronhopleurale.

6. Evaluează tulburările parenchimatoase pulmonare cronice precum fibroza chistică.

7. Evaluează cauza hipertensiunii pulmonare.

Stadiul actual al scintigrafiei de ventilaţie-perfuzie pentru suspiciunea de embolie pulmonară

Embolia pulmonară (EP) este o afecţiune relativ frecventă şi potenţial fatală. Rămâne totuşi o afecţiune frecvent nediagnosticată, deoarece clinicienii nu o suspicionează la timp. Apariţia bruscă şi neexplicată a dispneei reprezintă de departe cel mai frecvent simptom al EP, urmată de dureri pleuritice

și sincopă. Aceste simptome, singure sau combinate sunt înregistrate la peste 96% din pacienții cu EP dovedită. Chiar dacă acestea nu sunt specifice, apariția lor trebuie să alerteze clinicianul și să ia în considerare și EP în formularea diagnosticului diferențial. Embolismul pulmonar este principala cauză majoră de deces la 10-15% dintre adulții din secțiile de terapie intensivă ale spitalelor generale. Majoritatea deceselor apar nu ca un eșec al tratamentului, ci mai degrabă din cauza eșecului de a diagnostica boala.

Dacă nu este tratată, EP este însoțită de o mortalitate ridicată. Tratamentul se asociază însă cu riscuri mari. Diagnosticul nu poate fi stabilit doar pe baza datelor clinice sau pe informațiile obținute cu ajutorul investigațiilor simple, cum ar fi ECG, radiografia pulmonară sau biochimia sangvină.

Există o serie de teste imagistice utilizate pentru diagnosticarea EP:

1. Arteriografia pulmonară convențională (AP), până nu demult considerată standardul de aur
2. Scintigrafia pulmonară de ventilație/perfuzie (V/Q), considerată până recent o metodă principală de diagnostic. Ocazional, se poate efectua numai scintigrafia pulmonară de perfuzie, fără ventilație
3. Angiografia pulmonară CT (CTPA) este în prezent utilizată cel mai frecvent, ca metodă de elecție în diagnosticul EP
4. Angiografia IRM se află abia în faza de studii clinice
5. Evaluarea utilizând aceste metode imagistice poate fi completată cu ecografia de compresie a extremităților inferioare pentru a evalua tromboza venoasă.

Datorită faptului că s-a dovedit că angiografia pulmonară convențională are sensibilitate și specificitate limitată, și, in plus, este invazivă și dificil de efectuat, acestă metodă nu mai este considerată ca standard de aur. Metoda a ajuns să fie rar folosită, în cazurile foarte speciale în centrele care au personal medical cu înaltă calificare.

Scintigrafia de ventilație și perfuzie (V/Q) este accesibilă, larg răspândită în majoritatea spitalelor mari ce beneficiaza de un serviciu de medicină nucleară. Cu toate acestea, există variații semnificative atât în ce privește tehnica de achiziție, cât și în interpretarea imaginilor.

Principiile de bază ale diagnosticării emboliei pulmonare prin tehnica scintigrafică

Scintigrafia V/Q explorează integritatea circulației arteriale funcționale pulmonare. Se știe că fiecare segment bronhopulmonar este vascularizat de o singură arteră terminală. În principiu, segmentele conice bronhopulmonare prezintă un apex îndreptat către hilul pulmonar, iar baza este proiectată către suprafața pleurală. Astfel, trombii care ocluzează arterele pulmoare individuale produc defecte de perfuzie in forma de „ic" („wedge-shaped") caracteristice lobare, segmentale sau subsegmentale cu baza proiectată la periferia plamânului.

„V/Q mismatch": ventilația este normală în segmentele bronhopulmonare afectate de EP (obstrucție arterială). Acest aspect în care ventilația este păstrată, dar perfuzia este abolită într-un anumit segment reprezintă aspectul clasic de ***„V/Q mismatch"***. Este general acceptat că un aspect normal al perfuziei pulmonare exclude EP. EP este frecvent multiplă (diseminată), datorită faptului că fragmentele de emboli trec din ventricolul drept în arterele pulmonare principale. EP poate fi un eveniment unic sau un proces recurent care revarsă emboli pe o perioadă mai scurtă sau mai lungă de timp (fig. 7.2).

„V/Q match": este cunoscut faptul că circulația arterială pulmonară poate fi afectată de cauze intrinseci pulmonare, altele decât EP, cum ar fi: malformații congenitale vasculare pulmonare, boli veno-ocluzive, vasculite, cancer pulmonar, TBC, adenopatii mediastinale. În aceste afecțiuni pulmonare sunt afectate ambele faze ale scintigrafiei (ventilația și perfuzia). Aceste aspecte sunt definite ca ***„V/Q match"***, putând exista chiar cazuri în care ventilația este mai afectată decât perfuzia – ***„V/Q mismatch inversat"***.

Astfel, diagnosticul de EP utilizând tehnica scintigrafică V/Q se bazează pe descoperirea aspectului V/Q mismatch. Scintigrafia de ventilație arată starea ventilației regionale și ajută la delimitarea marginilor pulmonare, ceea ce facilitează recunoașterea defectelor de perfuzie periferice. Scintigrafia de ventilație poate oferi chiar informații adiționale legate de boli cardiovasculare, altele decât EP. De exemplu, în cordul pulmonar cronic, distribuția

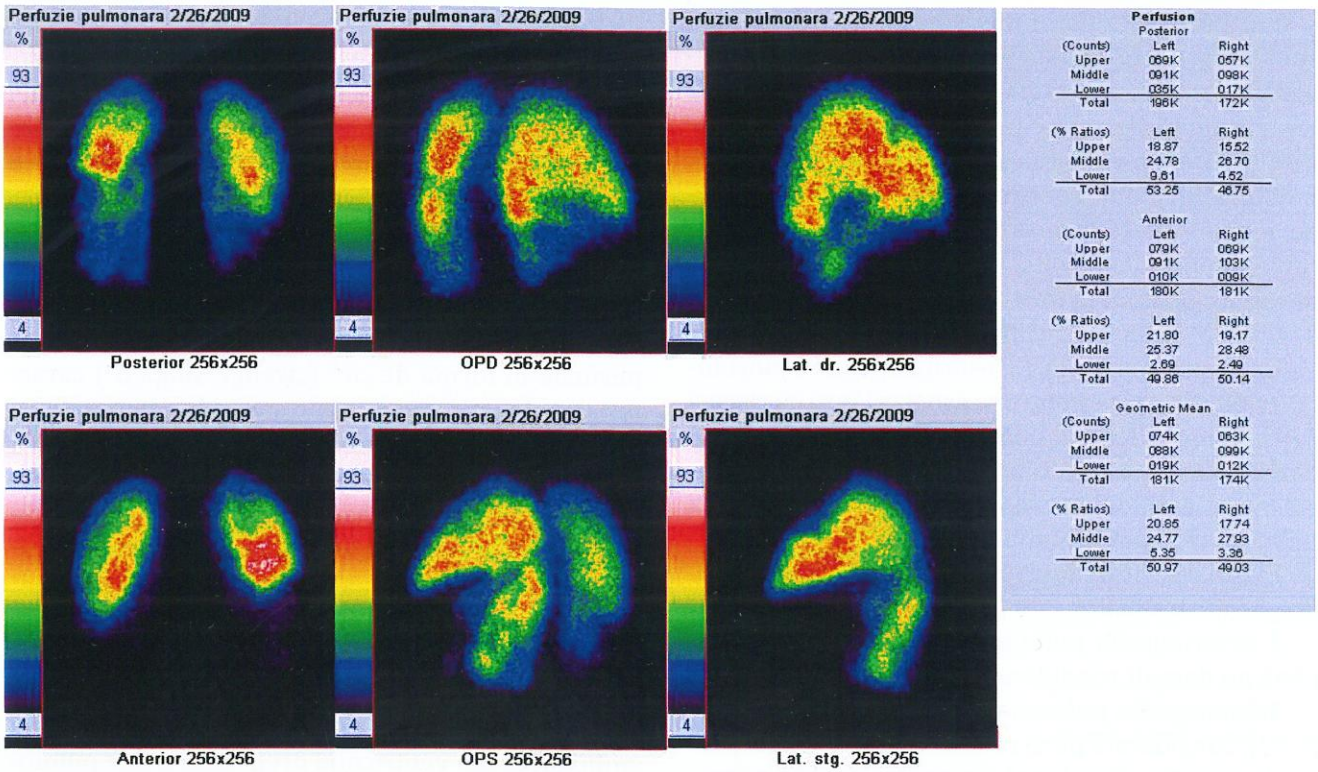


Fig.7.2. Scintigrafie de perfuzie pulmonară planară (6 incidențe).Aspect scintigrafic de embolie pulmonară masivă bilaterală, cu multiple zone de abolire a perfuziei pulmonare pe ambele arii pulmonare

ventilației este neomogenă, cu apariția de depozite focale în căile aeriene centrale sau periferice. Pneumonia poate cauza defecte regionale de ventilație, chiar mai extinse decât defectele de perfuzie asociate (se poate observa păstrarea perfuziei de-a lungul marginii pleurei, aspect denumit „strip-sign"). Combinarea studiilor de perfuzie cu cele de ventilație crește specificitatea diagnosticului de EP și permite decelarea patologiilor asociate. De aceea se recomandă ca în diagnosticarea EP să se efectueze ambele studii, folosind protocolul de o zi

Scintigrafia de ventilație/perfuzie poate fi efectuată cu tehnica planară și tomografia cu emisie de foton unic, V/P SPECT. Comparativ cu tehnica planară, s-a dovedit că V/P SPECT are o sensibilitate și specificitate mai mare. V/P SPECT este la fel de ușor și rapid de efectuat ca și studiile planare. Imaginile tomografice sunt obținute prin reconstrucție iterativă și sunt prezentate în proiecții frontale, sagitale și transversale, precum și în imagini rotative 3-D. V P SPECT nu are contraindicații. Acesta poate fi realizat în 99% din cazurile eligibile. Performanța diagnostică a V/P SPECT este superioră, cu sensibilitate si specificitate ridicate și 1% teste non-diagnostice.

Interpretarea imaginilor scintigrafice V/P

Criteriile de bază recomandate pentru interpretarea imaginilor V/P SPECT sau V/P planar sunt următoarele:

NU se raportează EP dacă:

- aspect de perfuzie pulmonară normal;
- defecte V/Q „match" sau „mismatch" inversat, indiferent de dimensiuni, formă sau număr în absența defectelor „mismatch";
- defecte V/Q „mismatch" care nu respectă topografia lobară, segmentală sau subsegmentală.

Se raportează EP dacă:

- apar defecte tip „mismatch" V/Q în cel puțin un segment sau două subsegmente, conform cu anato-

mia vasculară pulmonară. Cel mai important aspect este acela ca forma defectului să fie triunghiulară, situată cu baza către periferia plămânului și conformă cu anatomia vasculară pulmonară (corespunzător segmentelor și subsegmentelor plamânului).

Se raportează ca examinare nondiagnostică:

• multiple anomalii V/Q atipice pentru o afecțiune specifică pulmonară.

CT-ul multislice (MSCT) reprezintă o variantă tehnologică recentă a CT-ului spiral care utilizează scanere CT echipate cu o serie de mai multe detectoare de raze X, ce înregistrează simultan multiple secțiuni ale pacientului în timpul unei achiziții rapide de imagini volumetrice. Aparatele MSCT utilizate în prezent au de obicei 16 detectori. Pentru a evidenția arterele pulmonare, se utilizează un bolus intravenos de substanță de contrast. Rezultatele angiografiei tomografice pulmonare computerizate sunt considerate ca fiind pozitive pentru embolie pulmonară dacă se observă un defect de umplere intraluminal într-un vas arterial pulmonar și sunt considerate ca fiind negative în cazul în care nu se observă nici un defect de umplere. Scanările sunt considerate inadecvate din punct de vedere tehnic din cauza artefactelor de mișcare și în cazul în care vasele pulmonare principale sau lobare nu sunt opacifiate.

Angiografia pulmonară CT este considerată în prezent explorarea de elecție în diagnosticul EP: accesibilitate ridicată: 24/24 ore - în majoritatea spitalelor, durata scurtă a examinării, precum și faptul că examinarea oferă și informații morfologice referitoare la posibile afecțiuni cronice pulmonare.

Cu toate aceste avantaje, un studiu multicentric recent referitor la rolul CT multislice in diagnosticul emboliei pulmonare (PIOPED II) a dovedit că sensibilitatea CTPA în embolia pulmonară a fost de numai 83%. Astfel, autorii au concluzionat că: „Rata de rezultate fals negative de 17% pentru CTPA indică necesitatea de informații suplimentare pentru a exclude embolia pulmonară". Valoarea predictiv pozitivă pentru o embolie pulmonară observată într-o arteră pulmonară lobară a fost de 97%, dar a scăzut la 68 și 25% în vasele pulmonare segmentale, respectiv subsegmentale.

Mai mult, în studiu, CTPA nu s-a putut efectua în 50% dintre cazurile eligibile, din cauza a diferitelor contraindicații, în special insuficiență renală, boli critice, infarct miocardic recent, suport ventilator și alergie la agentul de contrast. 6% din studiile efectuate cu CT multislice au fost de o calitate insuficientă pentru interpretări concludente.

Recent s-a demonstrat că CT multislice are o valoare foarte limitată pentru diagnosticul de boală pulmonară cronică tromboembolică. În aceste cazuri, CT multislice a avut o sensibilitate de 51%, în timp ce sensibilitatea scintigrafiei de ventilație/perfuzie a fost de 96-97%. Autorii au concluzionat că: *„Scintigrafia de ventilație/perfuzie, care este disponibilă pe scară largă și ușor de efectuat, are o sensibilitate mai mare decat CT multislice, precum și o specificitatea foarte bună în detectarea bolilor pulmonare tromboembolice ca o potențială cauză curabilă a hipertensiunii arteriale pulmonare"*.

Studii recente au dovedit că utilizarea *tehnicii hibride SPECT/CT fără substanță de contrast* în diagnosticul EP, au dovedit o sensibilitate de 97% si o specificitate apropiată de 100%. Aceste rezultate promițătoare pot sugera idea că, în viitor, această metodă imagistică hibridă va deveni o metodă de examinare de primă linie în diagnosticul EP acute.

Unii susțin utilizarea imaginii SPECT/CT VQ ca cea mai precisă metodă de evaluare a emboliei pulmonare, deoarece CT îmbunătățește specificitatea, menținând în același timp o sensibilitate excelentă. Sistemele moderne SPECT/CT pot produce un CT de calitate rezonabilă la o doză de radiație foarte mică, iar CT poate ajuta la determinarea dacă un defect de perfuzie se datorează altei etiologii decât EP, cum ar fi pneumonia (fig. 7.3).

O publicație australiană recentă a sugerat că V/Q SPECT/CT este comparabil cu CTA pulmonar, chiar și la pacienții cu boală pulmonară preexistentă; mai mult decât atât, oferă avantajul distinct al unei doze mai mici de radiații.

Scanarea VQ este modalitatea de imagistică preferată în embolia pulmonară cronică tromboembolică (CTEPH), atât pentru diagnostic cât și pentru monitorizare după tratament.

Scintigrafia pulmonară de perfuzie poate fi utilizată pentru evaluarea șun-tului dreapta-stânga, atât

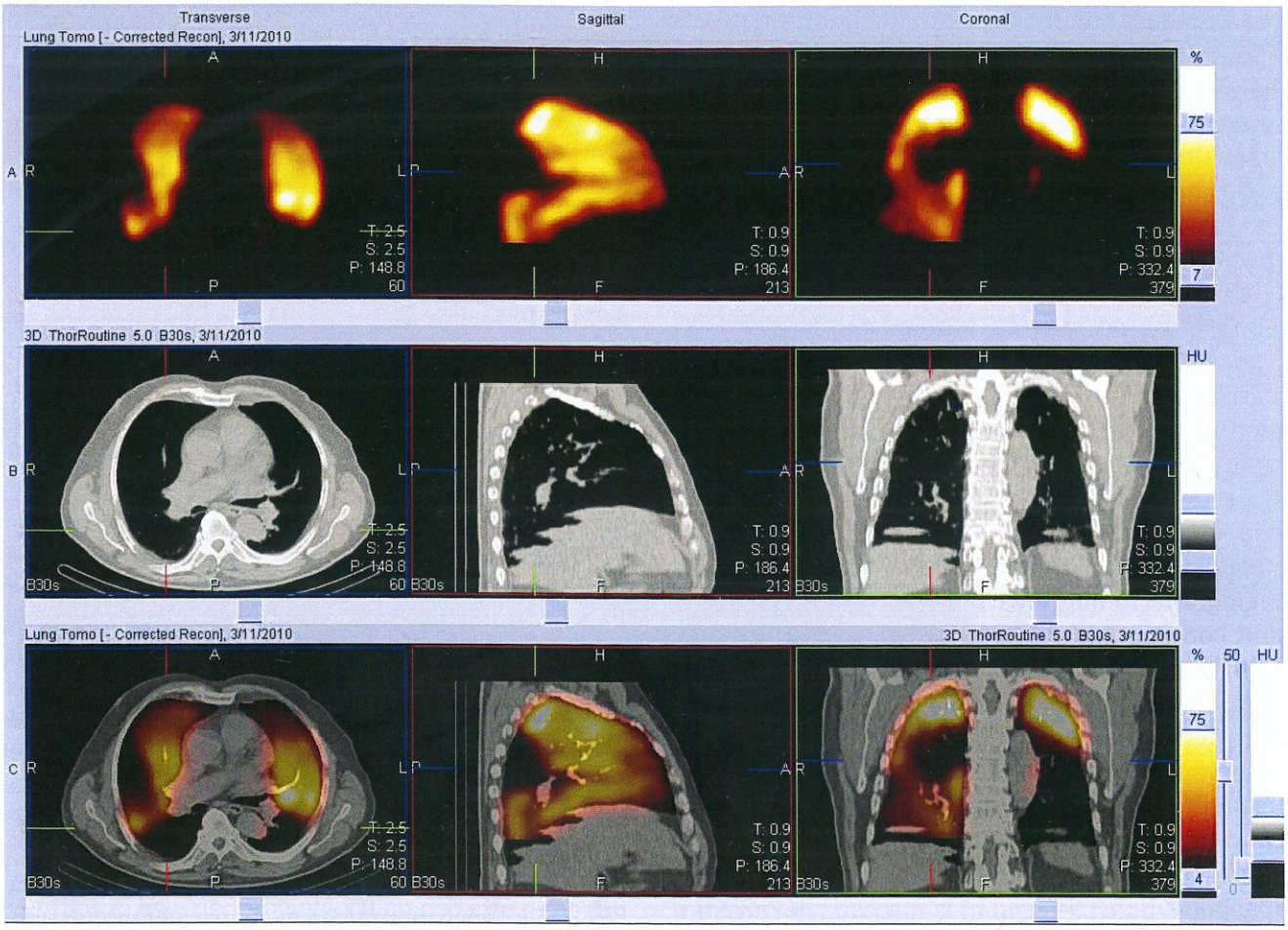


Fig.7.3. Examinare de perfuzie pulmonară SPECT-CT. **A.** SPECT - defecte de perfuzie segmentare pe ambele arii pulmonare. **B.** CT „low-dose" – fără modificări patologice ale parenchimului pulmonar. **C.** Fuziune SPECT-CT: defectele de perfuzie corespund unor zone de embolie pulmonară bilaterală

pulmonar, cât şi cardiac, precum şi a sindromului hepatopulmonar.

Imagistica cantitativă de perfuzie este frecvent utilizată înainte de inter-venţia chirurgicală de reducere a volumului pulmonar în BPOC şi înainte de transplantul pulmonar. În plus, acesta este utilizată pentru urmărirea după o intervenţie chirurgicală cardiacă pentru anumite boli congenitale ale inimii şi ca instrument de monitorizare după intervenţia efectuată pe arterele pulmonare.

Alte indicaţii în imagistica pulmonară de ventilaţie sau perfuzie includ:

1. Clearance mucociliar (^{99m}Tc pertecnetat, ^{99m}Tc sulf coloid, ^{99m}Tc MAA etc.), de ex. în BPOC şi astm

2. Permeabilitatea vasculară pulmonară (^{99m}Tc-DTPA)

3. Evaluarea pneumoconiozei cu ^{99m}Tc MAA şi 67Ga citrat

4. Detectarea fistulei bronhopleurale

5. Evaluarea bronşiectaziei la copii

6. Evaluarea distribuţiei livrării medicamentelor cu SPECT şi PET

7. Aerosolul ^{99m}Tc-DTPA poate fi folosit ca „screening" în HIV pacienţi dacă se suspectează infecţie pulmonară şi radiografia toracică este normală. Această metodă este utilă mai ales în populaţia pediatrică.

Rolul examinarilor scintigrafice în evaluarea infecției/inflamației pulmonare

Scintigrafia 67-Galiu

Indicațiile de utilizare a scintigrafiei 67-Galiu includ detectarea inflamației/infecției pulmonare și mediastinale, în special a infecției oportuniste la pacientul imunocompromis; o scanare negativă exclude pneumonia Pneumocystis jirovecii (PJP) și, în esență, orice boală pulmonară. ***67-Ga*** poate fi utilizat pentru evaluarea și urmărirea proceselor inflamatorii limfocitare sau granulomatoase, cum ar fi sarcoidoza sau tuberculoza.

Datorită timpului lung de examinare, frecvenței ridicate a rezultatelor fals pozitive, a dozei de radiație relativ mare și disponibilitatea altor modalități (PET/CT), rolul scintigrafiei ***67-Ga*** în practica clinică a fost redus.

Leucocite marcate în infecții pulmonare

Leucocitele pot fi marcate cu ***111-Indiu-oxină (111-In)*** sau ***^{99m}Tc-hexametilpropilenamină oximă (HMPAO)***. Conform ghidurilor Asociației Europene de Medicină Nucleară (EANM), scintigrafia cu leucocite marcate (WBC) poate fi utilizată pentru a detecta, localiza și determina amploarea procesului în infecții pulmonare oculte, precum și febra de origine necunoscută, endocardită, abcese postoperatorii, catetere venoase centrale infectate sau alte dispozitive vasculare.

Dezavantajele scintigrafiei cu leucocite marcate sunt cerințele manipulării sângelui pentru prepararea radiofarmaceutică, durata mai lungă a procedurii în comparație cu PET/CT cu 18F-2-deoxiglucoză (FDG) și rezoluția spațială mai redusă.

Sarcoidoza

FDG PET/CT este utilizat în mod obișnuit pentru evaluarea sarcoidozei, inclusiv diagnostic, monitorizarea activității bolii și răspunsului la terapie. FDG PET/CT poate fi util în special în boala radiologica în stadiul IV cu fibroză, deoarece prezența activității metabolice indică o boală activă cu potențial de răspuns la terapie. În plus, PET/CT poate evidenția o boală parenchimatoasă activă în etapele radiografice 0 și 1.

Un radiotrasor PET suplimentar care poate ajuta la diagnosticarea sarcoidozei este **11-C-Metionina** utilizată în imagistica moleculară a metabolismului aminoacizilor. Din cauza unui metabolism crescut al aminoacizilor din celulele tumorale, acest agent este util în imagistica tumorală. În combinație cu FDG, acest trasor poate ajuta la diferențierea mai bună a inflamației de malignitate.

Alte indicații pentru PET/CT în inflamație și infecție

- Infecții fungice și parazitare - monitorizarea activității bolii, de exemplu candidoză, aspergiloză
- Infecții oportuniste asociate SIDA
- Evaluarea activității metabolice în leziunile tuberculozei
- Fibroza chistică - activitate a bolii, răspuns la terapie
- Leziuni pulmonare acute sau sindrom de detresă respiratorie acută

Rolul scintigrafiei osoase cu Tc^{99m} MDP în evaluarea metastazelor osoase la pacienții cu cancer pulmonar

Cancerul pulmonar reprezintă cea mai frecventă cauză de deces datorata cancerului atât în rândul bărbaților, cât și al femeilor din întreaga lume. Managementul terapeutic în cancerul pulmonar non-small cell (NSCLC) depinde de stadializarea preoperatorie TNM, cu rezecție chirurgicală curativă posibilă pentru stadiile incipiente, în timp ce pentru stadiile tardive sunt indicate chimioterapia si radioterapia sau chimioterapia si terapia paleativa în funcție de starea pacientilor.

Pentru a atinge acest obiectiv, sunt utilizate în mod obișnuit tomografia computerizată (CT), scintigrafia osoasă, tomografia cu emisie de pozitroni cu [18F] fluor-2-D-glucoză (FDG-PET). Mai mult, progresele tehnologice au promovat imagistica FDG-PET fuzionată cu CT (PET / CT) ca nouă modalitate pentru diferite proceduri de imagistică oncologică.

Cancerul pulmonar este al treilea cel mai frecvent tip de cancer care prezinta metastazare osoasă (după cancerul prostatic și cel de sân). Implicarea osului în metastazele cancerului pulmonar este o sursă majoră de morbiditate și mortalitate care rezultă

din evenimente legate de schelet. Metastazele osoase se găsesc la prezentarea inițială la 5%-60% dintre pacienții cu NSCLC; cu toate acestea, până la 40% dintre pacienții cu metastaze osoase dovedite sunt asimptomatici. Din acest motiv, evaluarea existentei metastazelor osoase la pacienti diagnosticati cu cancer pulmonar non-small cell dar fără dureri osoase la stadializarea inițială este foarte importantă.

Complicațiile frecvente ale metastazelor osoase includ: durere osoasă persistentă și rezistentă la tratament antialgic, distrucție osoasă, hipercalcemie, sindroame de compresie nervoasă și fracturi patologice. Imagistica are un rol important în detectarea, diagnosticarea, prognosticarea, planificarea tratamentului și monitorizarea ulterioară a metastazelor osoase.

Scintigrafia osoasă de corp întreg este considerată pe scară largă ca fiind cel mai rentabil și disponibil test de screening pentru întregul corp pentru evaluarea metastazelor osoase. Cel mai frecvent utilizat radiofarmaceutic pentru scintigrafia osoasă este *Tc^{99m} metilen difosfonat (MDP).*

Indicațiile pentru efectuarea scintigrafiei osoase includ: stadializarea la pacienții asimptomatici, evaluarea durerii persistente în prezența constatărilor radiografice echivoce sau negative, determinarea prezentei metastazelor osoase la pacienții cu leziuni radiologice pozitive, diferențierea fracturilor metastatice de cele traumatice prin evaluarea tiparului de implicare, evaluarea răspunsului terapeutic asupra metastazelor.

Scintigrafia osoasă descrie leziunile metastatice osoase ca zone de captare (absorbție) crescută a radiotrasorului. Modelul clasic apare ca „prezența mai multor leziuni focale cu captare crescută distribuite aleatoriu în întregul schelet", după cum se poate descrie o captare patologică scintigrafică solitară sau doar câteva leziuni. Alte tipare includ captarea crescuta difuză la nivelul intregului schelet (imagine „superscan"), leziuni fotopenice (leziuni reci), sau uneori aspecte scintigrafice normale (fig. 7.4).

Metastazele osoase au fost caracterizate ca leziuni osteolitice, osteoblastice sau mixte care conțin ambele elemente.

Scintigrafia osoasă MDP Tc^{99m} este un instrument eficient din punct de vedere al costurilor și util și este cel mai frecvent utilizat mijloc de detectare a metastazelor osoase și are o sensibilitate de diagnostic variabilă cu o specificitate relativ scăzută pentru o evaluare ușoară a întregul schelet. Mecanismul exact de captarea a acestui trasor nu este înțeles pe deplin, dar se crede că acest compus este chimiabsorbit pe suprafețele osoase, iar absorbția acestuia depinde atât de fluxul sanguin local, cât și de activitatea osteoblastică. Deoarece aproape toate metastazele sunt însoțite de o reacție osteoblastică la nivel microscopic, există de obicei acumularea focală a trasorului. Leziunile predominant litice fără reacție osteoblastică reactivă (de exemplu, mielom), în consecință, pot demonstra o captare redusă sau chiar absentă.

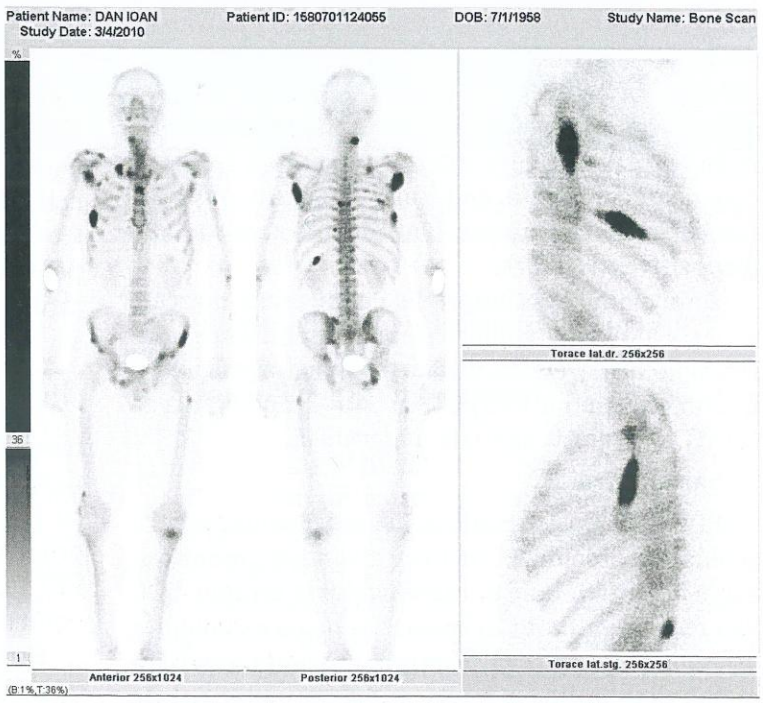


Fig.7.4. Scintigrafie osoasă de corp întreg completată cu imagini segmentare ale toracelui la un pacient cu NSCLC. Multiple zone de hipercaptare patologică localizate la nivelul coloanei vertebrale, sternului, scapulelor bilateral, oasele bazinului și femur bilateral sugestive pentru metastaze osoase diseminate

Astfel se descriu situații de discrepanțe între rezultatele scanărilor osoase cu Tc^{99m} MDP (ce descriu un aspect normal) și examinările cu F-18 FDG-PET / CT (ce descriu prezența mestazelor osoase), discrepanțe ce pot fi observate până la 15-20% dintre pacienții cu NSCLC. Această discrepanță dintre scanarea osoasă Tc^{99m} MDP și imagistică F-18 FDG PET/CT poate fi explicată ca o diferență în mecanismele de captare utilizate pentru detectarea metastazelor. Scanările osoase Tc^{99m} MDP depind de o reacție osoasă osteoblastică ca răspuns la agresiunea malignă, în timp ce PET-ul F-18 FDG vizualizează metabolismul glucozei în celulele canceroase. Din acest punct de vedere F-18 FDG-PET/CT ar putea detecta metastazele osoase mai precis decât scintigrafia osoasă. Scanările osoase sunt insensibile la infiltrarea neoplazică precoce a măduvei osoase. Evaluarea metabolismului glucozei cu FDG PET/CT reprezintă un instrument mai puternic pentru a detecta metastazele osoase precoce în cancerul pulmonar, comparativ cu scanările osoase tradiționale.

Rolul diagnostic al scintigrafiei osoase de corp întreg în tuberculoza osoasă (TB)

Prevalența tuberculozei osoase este raportată a fi de circa 1-5% din toate infecțiile TB. TB-ul osos poate fi prezent cu implicare osoasă uni- sau multifocală. Cea mai frecventa localizare scheletică a TBC apare la nivelul coloanei vertebrale dorso-lombare, este nespecifica și de aceea diagnosticul este adesea întârziat. *Prezența mai multor focare osoase TB poate imita metastazele secundare, iar biopsia rămâne pilonul principal pentru diagnosticul final.*

Locurile frecvent implicate la adulți sunt craniul, scheletul axial, umerii și regiunile pelvine. La copii, sunt implicate în cea mai mare parte regiunile metafizare ale oaselor lungi și cel mai frecvent loc este coloana vertebrală, în special coloana toracică și lombară inferioară.

Leziunile scheletice ale TB sunt de obicei solitare. TB scheletal multifocal este definit ca leziuni osteoarticulare care apar simultan în două sau mai multe locații. Prevalența leziunilor multifocale osoase de TB diferă într-o varietate de studii de la 7-10% până la 13%. Leziunile multifocale ale scheletului TB pot imita un proces malign atât clinic, cât și radiografic.

Scintigrafia osoasă este de obicei mai sensibilă decât imagistica radiologică și detectează mai multe leziuni asimptomatice. În TB multifocale leziunile osoase se prezintă ca multiple arii focale de hipercaptare asemănătoare metastazelor scheletice. În plus, în diagnosticul diferențial trebuie avute în vedere modificări degenerative, fracturi multiple, mielom, osteomalacie (pseudo-fracturi), tumori multifocale (granulom eozinofil sau limfom, histiocitoză X și displazie fibroasă) și osteomielită multiplă. Pentru a evita intirzierea sau chiar ratarea diagnosticului, este necesar să se ia în considerare în diagnosticul diferențial si TB -ul osos, în special la pacienții la care originea bolii este necunoscută (fig. 7.5).

Scintigrama osoasă nu este, în general, necesară în investigarea TB. Cel mai frecvent motiv pentru care scintigrafia osoasa este recomandata este durerea osoasă, care poate preceda diagnosticul de TBC. În unele cazuri, o scanare osoasă a întregului corp permite, de asemenea, identificarea unei leziuni asimptomatice, oferind astfel un loc pentru biopsie și un diagnostic precoce. În plus, o scintigrafie osoasa poate arăta extinderea și distribuția leziunilor osoase în cazurile de suspiciune de tuberculoză scheletică. În stadiile incipiente, când imagistica radiologică, cum ar fi radiografia, RMN sau CT, este normală, o scanare osoasă a întregului corp poate ajuta la detectarea leziunilor și poate oferi un loc pentru realizarea biopsiei. În cele din urmă, scanarea scintigrafică a oaselor ar trebui recomandata atunci când se evaluează durerea osoasă la pacienții cu risc crescut de infecție sau reactivare a TBC.

PET/CT cancerul pulmonar

Majoritatea studiilor PET au fost efectuate în cancerul pulmonar non-small cell. S-a dovedit că PET-FDG oferă o acuratețe mare în diferențierea malignă sau benignă a nodulilor pulmonari. Utilizarea PET/CT crește rata de detecție a nodulilor mediastinali și a metastazelor extratoracice comparativ cu metodele imagistice convenționale (CT, IRM, ecografie sau scintigrafie osoasă). Un avantaj major îl reprezintă faptul că rezoluția spațială a sistemelor PET este de circa 4-5 mm, astfel că pot fi detectate și leziunile sub 1 cm cu fixare crescută a FDG. Utilizarea PET/CT permite astfel suprapunerea exactă a

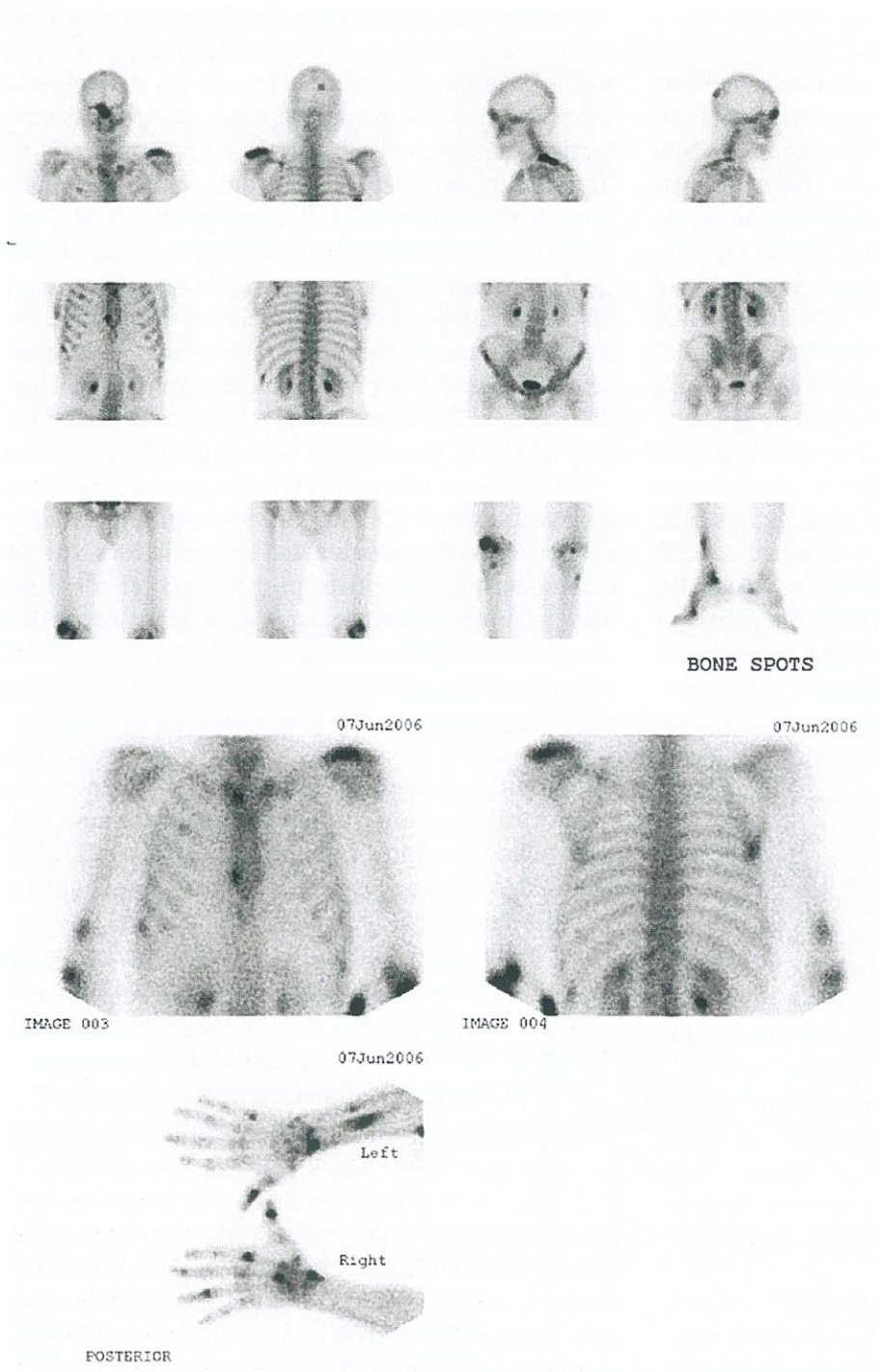


Fig.7.5. Scanarea osoasă a întregului corp a relevat multiple focare cu captare crescute în craniu (zona occipitoparietală dreaptă și zona orbitofrontală dreaptă), clavicula stângă, marginea sternală inferioară dreaptă, regiunea sternoclaviculară dreaptă, coastele, humerusul distal drept, antebrațul stâng, articulatiile mâinilor, oasele mici ale mâinilor, condilul lateral al femurului drept, tibiei drepte, gleznei drepte și prima articulație metatarsofalangiană dreaptă

focarelor de captare crescută a FDG cu structurile anatomice oferite de CT, ceea ce crește acuratețea diagnosticului.

Evaluarea nodulilor solitari pulmonari

Abilitatea sistemelor PET/CT în diferențierea nodulilor pulmonari benigni de cei maligni este mare, dar nu perfectă (sensibilitate de 93% și specificitate de 88% în depistarea nodulilor maligni). PET/CT este o modalitate valoroasă în evaluarea cancerului pulmonar (NSCLC și cancerului pulmonar cu celule mici). Una dintre indicațiile importante se află în evaluarea unui nodul pulmonar solitar (mai mic sau egal cu 3 cm în diametru). Acestea pot fi detectate întâmplător pe radiografii toracice sau pe tomografii CT. Cu toate acestea, nodulii pulmonari nu pot fi evaluați complet pentru malignitate prin CT toracică, deoarece informațiile anatomice sunt adesea nespecifice. PET/CT are o sensibilitate mult mai mare pentru a detecta modificările metabolice observate în tumori maligne, adesea înainte ca modificările structurale să poată fi identificate și, în special, înainte de a putea fi observate modificări structurale specifice pentru tumori maligne.

PET/CT cu F-18 FDG este important în caracterizarea unei mase pulmonare solitare (mai mari de 3 cm în diametru). PET/CT are sensibili-

tate și specificitate ridicate în evaluarea unei mase pulmonare. Probabilitatea de malignitate este mai mare atunci când valoarea de captare standardizată (SUV) este mai mare de 2,5, iar SUV-urile în creștere sugerează un prognostic mai nefavorabil. În situațiile în care este prezentă o masă pulmonară, iar PET/CT demonstrează implicarea hilară și mediastinală, toracotomia inutilă poate fi evitată. În situațiile unei mase pulmonare mari, fără implicare hilară sau mediastinală, o toracotomie ar oferi un prognostic favorabil.

Studiile fals-negative sunt mai puțin frecvente și pot fi observate la noduli mici, în general mai mici de 8-10 mm în diametru. Rezultate false negative pot fi observate și în cazurile maligne de grad scăzut, cum ar fi carcinomul bronhoalveolar (acum reclasificat în diferite tipuri de cancer pulmonar, în principal prin caracterul invaziv și de creștere) sau carcinoid. Acestea includ, de asemenea, adenocarcinoamele mucinoase, tumori care au cantități relativ mari de mucină și o cantitate relativ mică de celule.

Nodulii pulmonari solizi cu diametrul mai mare de 8-10 mm, care prezintă lipsa de captare F-18 FDG sunt mult mai probabil să fie benigni.

Rezultate fals pozitive pot fi observate în infecții, în special în tuberculoză și infecții granulomatoase. Condițiile inflamatorii neinfecțioase, în special sarcoidoza, pot provoca, de asemenea, rezultate fals pozitive. Gradul de hipermetabolism în aceste afecțiuni inflamatorii infecțioase sau neinfecțioase poate fi similar cu cel al tumorilor maligne de grad înalt.

Stadializarea T

S-a dovedit că examinarea PET/CT este superioară examinării CT sau PET în stadializarea T a cancerului pulmonar non-small cell. Datorită corelării anatomice exacte a extinderii captării FDG se poate face ***delimitarea corectă a tumorii primare***. De asemenea, se poate evidenția clar ***infiltrarea peretelui toracic***, cât și ***invazia mediastinală***. Leziunile cu infiltrare a peretelui toracic sunt clasificate în stadiul T_3 și sunt potențial rezecabile. S-a demonstrat de asemenea că PET/CT reprezintă un instrument util în ***diferențierea între tumoră*** și ***atelectazia peritumorală***; acest avantaj este important în planificarea radioterapiei pacienților cu cancer pulmonar asociat cu atelectazie. Informațiile oferite prin examinarea PET/CT ***au modificat câmpul de iradiere la 30-40% din pacienți***.

Stadializarea N

Numeroase studii efectuate în ultima decadă au arătat că PET/CT este superioară CT și IRM în ***evaluarea statusului nodulilor mediastinali***. PET/CT poate evalua corect invadarea ganglionară mediastinală. Chiar dacă mediastinoscopia rămâne standard de aur pentru stadializare (invadare ganglionară mediastinală), nu toți ganglionii limfatici mediastinali pot fi depistați prin această tehnică, în particular cei din regiunea paraaortică. Acuratețea mediastinoscopiei este de circa 90% și este dependentă de chirurg. PET/CT s-a dovedit util în ***ghidarea mediastinoscopiei***, tehnica imagistică evidențiind în plus invadare ganglionară mediastinală la 6% din pacienți. De asemenea, PET/CT poate localiza cu mare precizie ***afectarea ganglionilor extratoracici versus intratoracici***, precum și a ***ganglionilor mediastinali versus ganglioni hilari***, ceea ce are implicații terapeutice importante.

Stadializarea M

Explorarea „whole-body" FDG-PET reprezintă o tehnică excelentă pentru ***evaluarea metastazelor extratoracice***, având o sensibilitate de 94% și o specificitate de 97%. Prin tehnica PET/CT s-au depistat metastaze extratoracice neașteptate la circa 10-20% din pacienți, aspect care a dus la modificarea ***managementului terapeutic la circa 20% din pacienți***. Comparativ cu scintigrafia osoasă, care are o acuratețe în depistarea metastazelor osoase de 87%, tehnica PET/CT s-a dovedit superioară (acuratețe de 98%).

Recurența în cancerul pulmonar

PET/CT și-a dovedit utilitatea în ***diferențierea recurențelor cancerului pumonar de leziunile benigne cauzate de tratament***. Dacă pe imaginile PET-FDG se evidențiază zone de fixare a radiofarmaceuticului, care sugerează viabilitate tumorală, zona respectivă poate fi biopsiată. Pacienții pot fi evaluați la 2 luni după încheierea terapiei. O zonă de hiperfixare liniară perilezională a FDG sugerează leziuni inflamatorii, în timp ce o leziune focală de hiperfixare a FDG sugerează o tumoră recurentă.

Evaluarea răspunsului la tratament

Este de o importanță vitală pentru un management optim. PET/CT este o metodă valoroasă în evaluarea răspunsului la tratament, inclusiv chimioterapie, radioterapie sau în combinație. Sensibilitatea îmbunătățită în utilizarea criteriilor metabolice în locul criteriilor anatomice face din PET/CT o modalitate importantă în evaluarea răspunsului la tratament.

PET / CT este superior CT-ului, în special datorită modificărilor anatomice datorate atelectaziei, modificărilor inflamatorii și fibrozei postiradiere, fiecare dintre acestea îngreunând interpretarea CT. În monitorizarea terapiei, PET/CT poate ghida continuarea chimioterapiei sau modificările chimioterapiei, pe baza rezultatelor imagistice.

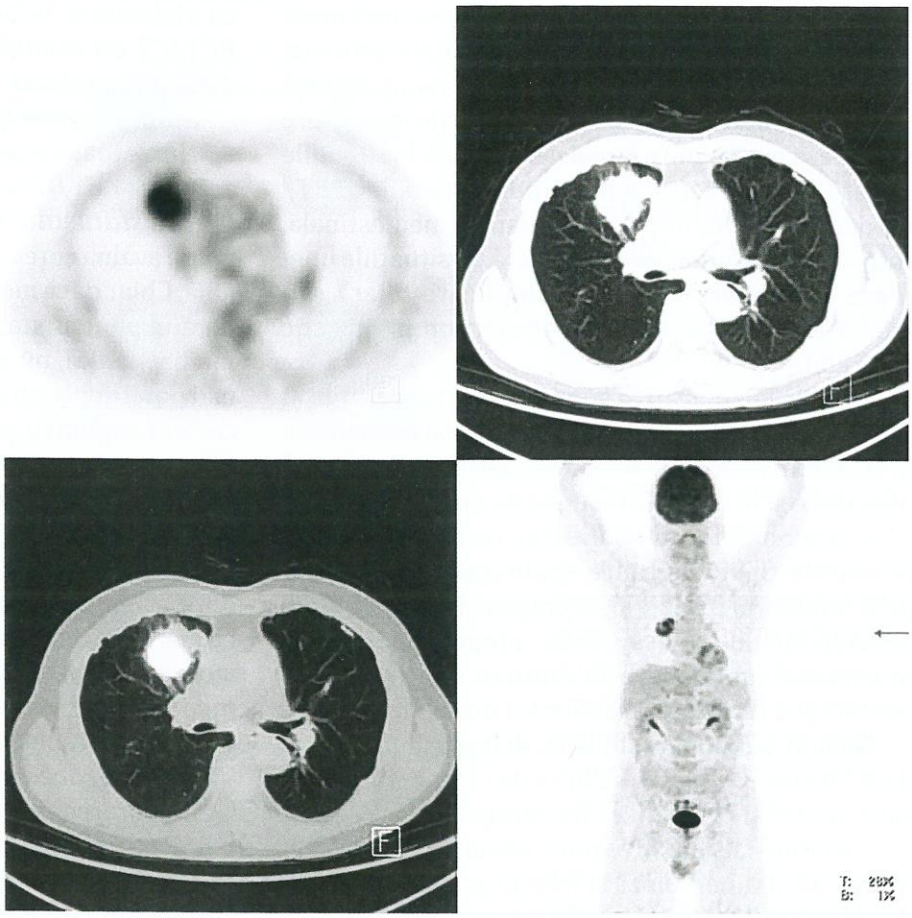


Fig.7.6. Secțiune axială PET, CT, PET-CT, și imagine MIP la un pacient cu adenocarcinom. Se remarcă o masă neregulată cu captare crescută a FDG în leziune situată în segmentul anterior al lobului pulmonar drept

Planificarea radioterapiei

PET/CT este extrem de important în ***planificarea radioterapiei***. PET/CT oferă informații de stadializare și poate detecta metastaze necunoscute anterior (fig. 7.6) care pot determina care pacienți pot beneficia de radioterapie curativă și care pacienți ar trebui să primească terapie paliativă. PET/CT poate stabili o delimitare precisă a leziunii, astfel încât radioterapia curativă să aibă șanse mai mari de succes. PET/CT poate delimita cu precizie volumul tumoral brut și volumul funcțional al tumorii, care sunt extrem de importante pentru a ghida radioterapia. Gradul de captare al F-18 FDG de către tumoră poate prezice răspunsul la radioterapie, precum și rezultatul. O captare mai mare (SUV crescut) sugerează scăderea supraviețuirii. PET/CT este, de asemenea, util în prezicerea pneumoniei prin iradiere.

PET/CT în cancerul pulmonar cu celule mici

Procedurile de stadializare a cancerului cu celule mici nu diferă de acelea pentru cancerul pulmonar non-small cell. Rolul principal al tehnicilor imagistice este acela de a diferenția afectarea locală de extensia la distanță. Se pot efectua examinări CT ale toracelui și abdomenului, IRM cerebral, precum și scintigrafie osoasă.

Recent s-a dovedit că PET/CT este superior tehnicilor convenționale pentru stadializarea și detecția tuturor structurilor anatomice afectate, și în special în identificarea metastazelor din ganglionii limfatici

mediastinali. De asemenea, PET/CT s-a dovedit util în planificarea radioterapiei, prin identificarea dimensiunilor leziunilor ce urmează a fi iradiate.

PET/CT în mezoteliomul pleural malign

FDG-PET are o valoare deosebită în diferențierea proceselor pleurale maligne de cele benigne. Deoarece ***FDG nu se acumulează în procesele fibroase pleurale***, diagnosticul leziunilor pleurale este relativ ușor de stabilit. Cu toate acestea, PET/CT nu poate diferenția mezoteliomul pleural malign de adenocarcinoamele pleurale, motiv pentru care biopsia este absolut necesară pentru confirmarea histologică.

Rolul examinării PET/CT în mezoteliomul pleural nu se limitează doar la ***evidențierea extensiei pleurale a afecțiunii***, ci și la ***stabilirea afectării ganglionilor limfatici mediastinali, evaluarea invaziei tumorale***, precum și la ***diagnoticarea recurențelor***.

Rolul examinarilor scintigrafice în imagistica tumorală neuroendocrină (carcinoidul pulmonar)

Tumorile neuroendocrine (NET) reprezintă un grup de tumori care afectează tractul gastroenteropancreatic și plămânii. Sunt rare, cu o incidență de 2-5/100.000 dar incidența lor este în creștere datorită, în principal, dezvoltării determinărilor biochimice. Tumorile pot fi benigne sau maligne și circa 2/3 secretă hormoni și markeri tumorali specifici cum ar fi: cromogranina A, acidul 5-hidroxiindolacetic, gastrina, serotonina sau neurokinina A. Prognosticul este variabil, cu supravietuire la 5 ani de la 93% în boala localizată până la 19% în formele metastazate.

Carcinoidul pulmonar reprezintă mai mult de 25% din toate tumorile carcinoide din organism și 1-2% din toate neoplasmele pulmonare.

NET prezintă interes datorită expresiei receptorilor membranari celulari care contribuie atât la detectarea cât și la tratamentul acestora. Un număr redus de NET sunt asociate cu sindroame genetice sau ereditare, cum ar fi MEN tip 1.

Diagnosticul NET s-a îmbunătățit spectaculos în ultima decadă prin creșterea eficienței testelor biochimice de screening, ceea ce a făcut posibil diagnosticul în faze incipiente ale bolii. Cu toate acestea, localizarea exactă a NET necesară în vederea strategiei chirurgicale, urmărirea și evaluarea răspunsului după tratament impune o combinație între imagistica morfologica și cea funcțională.

Tehnici imagistice morfologice

În diagnosticul inițial al NET sunt utilizate tehnici imagistice morfologice care includ: radiologia convențională, CT, IRM. CT are o specificitate mai mare decât US în definirea clară a limitelor anatomice ale leziunilor și reprezintă o explorare esențială în stadializarea preoperatorie. IRM poate evidenția masele tumorale și relația acestora cu structurile vasculare majore prin definirea cu exactitate a dimensiunilor și extensiei leziunilor în părțile moi și invazia organelor adiacente.

Datorită dimensiunilor reduse ale NET, imaginile morfologice sunt uneori ineficiente în identificarea localizării primare a tumorilor sau a metastazelor acestora, aspecte importante în selecția celei mai adecvate terapii: intervenția chirurgicală, ablația prin radiofrecvență sau tratamentul medical.

Tehnici imagistice funcționale

În mometul actual este foarte dificil de stabilit managementul terapeutic al pacienților cu tumori neuroendocrine fără a efectua explorarea scintigrafică și anume ***scintigrafia receptorilor de somatostatină (SRS)***.

Procedura de medicină nucleară pentru diagnosticul și tratamentul NET se bazează pe proprietatea biologică a acestor tumori și anume: ***expresia accentuată a receptorilor de somatostatină***. Somatostatina este un hormon peptidic format din 14 aminoacizi care reglează sistemul endocrin prin inhibarea eliminării unor hormoni cum ar fi glucagonul sau insulina, prin interacțiunea cu proteinele C cuplată cu receptorii de somatostatină. Receptorii de somatostatină sunt glicoproteine membranare integrale, care sunt distribuite într-o varietate de țesuturi din organism. Au fost identificate 5 tipuri de receptori de somatostatină umană (hSSTR 1-5), din care subtipul hSSTR 2 este cel mai frecvent exprimat pe membrana celulelor NET. Deoarece NET sunt tumori bine diferențiate, ele prezintă o expresie crescută a receptorilor de somatostatină.

La pacienții cu patologie SSTR-pozitivă, SRS are o sensibilitate crescută în localizarea NET, oferind

informații funcționale referitoare la leziune. În plus, explorarea scintigrafică crește specificitatea și încrederea în diagnosticul unei formațiuni tumorale depistată printr-o tehnică imagistică morfologică. De asemenea, SRS este cel mai sensibil test pentru evidențierea metastazării NET.

În decursul timpului, au fost descoperiți câțiva analogi ai somatostatinei, utilizați atât pentru detecția imagistică, cât și pentru tratamentul NET. Unul dintre acești analogi ai somatostatinei este *Octeotridul*, care este format din opt aminoacizi. *Octeotridul* este marcat radioactiv cu un radionuclid ^{111}Indiu – dietilenetriaminopentaacetic acid (^{111}In – DTPA), produsul comercial fiind OCTREOSCAN. 111In-Octeotride, care are afinitate crescută pentru SSTR2 și SSTR5 este injectat intravenos, imaginile de corp întreg fiind obținute la 24 de ore. La aceste imagini se pot achiziționa imagini tomografice SPECT la nivelul ariilor de interes. În ciuda utilizării din ce în ce mai largi a a tehnicii SPECT sau mai recent SPECT/CT, rezoluția imaginilor nu este suficient de adecvată, astfel încât leziunile mai mici de 1 cm nu pot fi individualizate.

PET/CT în managementul carcinoidului pulmonar

Pentru a depăși limtele explorării NET cu ^{111}In-Octeoscan prin tehnica scintigrafiei de corp intreg și SPECT, diagnosticul imagistic funcțional al NET a fost preluat de tehnica hibridă PET/CT. PET/CT a revoluționat managementul cancerului prin creșterea rezoluției spațiale la circa 5 mm, ceea ce permite detecția unor leziuni foarte mici și, prin fuzionarea imaginilor funcționale cu cele morfologice oferite de CT, permite localizarea anatomică precisă.

Primul radiofarmaceutic emițător de pozitroni utilizat in PET pentru detecția NET a fost 18F-FDG care se acumulează în leziuni cu o rată crescută a metabolizării glucozei. S-a dovedit că 18F-FDG este util în depistarea NET dar este limitat la un număr redus de tumori care sunt nediferențiate și au agresivitate crescută.

Succesul în diagnosticul imagistic al NET utilizând PET/CT a fost obținut în anul 2001, odată cu introducerea în fabricație a generatorului de ^{68}Ga și descoperirea în paralel a unor peptide analoage somatostaninei, cu o mare afinitate pentru SSTR (^{68}Ga-DOTATATE, ^{68}Ga-DOTATOC). Dimensiunea redusa a generatorului de ^{68}Ga a eliminat necesitatea existenței costisitoare a unui ciclotron, în timp ce timpul de înjumătățire lung (270 de zile) al generatorului ^{68}Ga asigură cantitați suficiente timp de 1 an.

Imaginile au o mai mare claritate și sensibilitate datorită eliminării rapide din organism a surplusului de peptide, ceea ce permite o achiziție de imagini în timp scurt (25 de minute). NET care nu sunt vizualizate pe imaginile cu ^{111}In-Octeotride sunt clar vizualizate cu 68Ga-DOTATATE. S-a dovedit că ^{68}Ga-DOTATOC are o sensibilitate de 97%, o specificitate de 92% și o acuratețe de 96%, ceea ce are un impact major asupra managementului pacientului cu NET. Conform datelor de la 352 de pacienți, peptidul Ga-DOTA a fost superior FDG (90,0% față de 71,0%) în detectarea PC.

Managementul ***carcinoidului pulmonar*** depinde de gradul tumorii și de expresia SSTR. Asimilarea ridicată a analogilor de somatostatină radiomarcați (SSA) și captarea scăzută a 18F-FDG sunt considerate modelul funcțional de imagistică a tumorilor bine diferențiate.

Dimpotrivă, captarea scăzută a SSA-urilor marcați radioactiv (sau 18F-FDOPA) și captarea ridicată a FDG sunt reprezentative pentru tumorile slab diferențiate. Studiile sugerează că o captare redusă sau absentă a FDG favorizează un management mai conservator.

BIBLIOGRAFIE

1. Kusmirek JE, Magnusson JD, Perlman SB. Current Applications for Nuclear Medicine Imaging in Pulmonary Current Pulmonology Reports https://doi.org/10.1007/s13665-020-00251-1 Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2020

2. Bajc M, Schümichen C, Grüning T, et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2019) 46:2429-2451

3. Metter D, Tulchinsky M, Freeman LM. Current Status of Ventilation-Perfusion Scintigraphy for Suspected Pulmonary Embolism. AJR 2017; 208:489-494

4. Mortensen A, Gutte H. SPECT/CT and pulmonary embolism.Eur J Nucl Med Mol Imaging (2014) 41 (Suppl 1):S81–S90 DOI 10.1007/s00259-013-2614-5

5. Role of FDG PET/CT in the Eighth Edition of TNM Staging of Non–Small Cell Lung Cancer Asha Kandathil, MD Fernando, U. Kay, MD,Yasmeen M. Butt, MD,Jason W. Wachsmann, MD Rathan M. Subramaniam, MD, PhD,MPH. RadioGraphics 2018; 38:2134–2149 https://doi.org/10.1148/rg.2018180060

6. SNM Practice Guideline for Lung Scintigraphy 4.0*J. Anthony Parker, R. Edward Cole-man, Erin Grady, Henry D. Royal, Barry A. Siegel, Michael G. Stabin,H. Dirk Sostman, and Andrew J.W. Hilson. JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE TECHNOLOGY • Vol. 40 • No. 1 • March 2012

7. Role of PET/CT for precision medicine in lung cancer: perspective of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Bennett S. Greenspan Medical College of Georgia, Augusta University, Augusta, GA, USA Transl Lung Cancer Res 2017;6(6):617-620

8. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the pro-spective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). Jama. 1990;263(20):2753-9

9. Israel O, Pellet O, Biassoni L, De Palma D, Estrada-Lobato E,Gnanasegaran G, et al. Two decades of SPECT/CT - the coming of age of a technology: an updated review of literature evidence.Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46(10):1990-2012

10. Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J, Kwon OJ, Kim TS. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings. Radiographics. 2006;26(1):41-57

11. Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, Lococo F, Cafarotti S,Bertagna F, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET and PET/CT in the differential diagnosis between malignant and benign pleural lesions: a systematic review and meta-analysis. Acad.Radiol. 2014;21(1):11-20

8

EXPLORAREA FUNCȚIONAL RESPIRATORIE ÎN PATOLOGIA PLEURO-PULMONARĂ

Ana Florica Chiș

Explorarea funcțional respiratorie în patologia pleuro-pulmonară

Probele funcționale respiratorii reprezintă un element fundamental în algoritmul de diagnostic al patologiilor pleuro-pulmonare. În funcție de complexitatea acestora, ele sunt disponibile în centre specializate (spitale de pneumoftiziologie, laboratoare de explorări funcționale, cabinete private) sau chiar la domiciliul pacientului.

Utilitatea efectuării probelor funcționale respiratorii constă atât în stabilirea unui diagnostic corect cât și în monitorizarea evoluției bolii și evaluarea răspunsului la tratamentul farmacologic și nonfarmacologic.

Spirometria

Reprezintă cea mai utilizată metodă de explorare a funcției pulmonare de către medicii pneumologi. Determinarea volumelor pulmonare datează din anul 1800, odată cu măsurarea, de către Davy și echipa sa, a volumului rezidual, utilizând tehnica diluției hidrogenului gazos. Primul spirometru a fost însă realizat 44 de ani mai târziu, de către Hutchinson, care a dezvoltat totodată principiile stabilirii valorilor standard, în funcție de înălțime, vârstă, greutate, studiind circa 2000 persoane sănătoase [1]. De-a lungul timpului, tehnica a evoluat, dispozitivele au beneficiat de un design mai accesibil, s-au stabilit si se stabilesc în permanență noi ghiduri de utilizare și interpretare a spirometriei, de către societăți științifice precum American Thoracic Society (ATS) și European Respiratory Society (ERS).

Pregătire test

Efectuarea unei spirometrii corecte impune o pregătire corespunzătoare, atât a laboratorului în care urmează să fie efectuată, cât și a aparaturii utilizate, a personalului și desigur a pacientului. În 2019, American Thoracic Society (ATS) a revizuit ghidul pentru efectuarea spirometriei și a stabilit normele de utilizare corectă a dispozitivelor, precum și modul de interpretare a rezultatelor, în încercarea de a standardiza procedura [2].

Calibrare – dispozitivele sunt, de cele mai multe ori, calibrate cu ajutorul unei seringi de 1 sau de 3 litri, care, la rândul său trebuie să fie verificată periodic, în interiorul laboratorului de explorări funcționale, în care, în prealabil au fost exact determinate: temperatura ambientală, presiunea barometrică,

data și ora exactă, igiena și controlul infecțiilor [3]. În ceea ce privește calibrarea aparaturii, aceasta va fi documentată într-un jurnal de fiecare dată când se efectuează, iar calibrarea va fi făcută ori de câte ori survine una din următoarele situații: reparații sau ajustări ale echipamentului, modificări sau update-uri ale software-ului/hardware-ului sau mutarea întregului echipament în altă locație [2]. Calibrarea presupune utilizarea seringii de calibrare precum și a filtrelor (dacă acestea sunt disponibile și utilizate în mod curent), obiectivarea eventualelor pierderi pe circuit, ajustarea parametrilor în funcție de rezultatele obținute. Există însă și spirometre care sunt echipate cu tubulatură de unică folosință, precalibrate, , mai eficiente în materie de timp însă care presupun costuri mari mari. Spirometrele care funcționează pe principiul ultrasunetelor nu necesită calibrare. Desigur, se impune, pentru majoritatea echipamentelor disponibile pe piață, calibrarea „biologică", respectiv o persoană sănătoasă, angajată a laboratorului respectiv [4,5,6,7].

Valori normale de referință – acestea trebuie să fie deja instalate în software-ul spirometrului utilizat, fiind anterior stabilite în funcție de caracteristici precum: zona geografică, rasa, categorii etnice.

Pregătire pacient – înaintea efectuării unei spirometrii, pacientul este sfătuit, în cadrul consultului pentru programarea la explorarea funcțională să nu desfășoare niciuna din activitățile următoare: fumat/ vaping cu o oră înainte de test (pentru a evita bronhoconstricția acută), consum de alcool cu minim 8 ore înainte (pentru a evita probleme legate de coordonare, înțelegere), efort fizic intens cu o oră înainte (pentru a evita potențiala bronhoconstricție indusă de exercițiul fizic), îmbrăcăminte strânsă pe corp (pentru a evita restricția externă dată de acestea), consum de mese copioase cu 2 ore înaintea testării [2,5]. În ceea ce privește măsurătorile efectuate, acestea trebuie să cuprindă: înălțimea – măsurată în ortostatism, fără încălțăminte, cu spatele lipit de o suprafață solidă (perete), greutatea – cu ajutorul unui cântar, fără obiecte vestimentare groase [5]. În cazul unor deformări toracice importante, înălțimea va fi apreciată măsurând lungimea dintre falanga distală a mediusului drept și falanga distală a mediusului stâng, cu brațele deschise larg. Dacă se dorește efectuarea testului de reversibilitate bronșică, pacientul va fi sfătuit să nu utilizeze bronhodilatatoare cu durată scurtă de acțiune (minim 6 ore), bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune (24 ore) sau tiotropium (48 ore) [4].

Indicații – spirometria este utilizată în scop diagnostic, de monitorizare, de evaluare a gradului de dizabilitate, precum și în alte scopuri, prezentate în tabelul 8.1.

Contraindicații – efectuarea spirometriei presupune prezența unor presiuni maximale la nivel intratoracic, intraabdominal, intracranial. De aceea, pentru fiecare pacient în parte vor fi calculate riscurile procedurii și beneficiile aduse de aceasta și se vor lua măsuri de precauție sau chiar se va temporiza/ anula efectuarea testului. Există anumite situații particulare care impun amânarea testării spirometrice sau renunțarea la aceasta, precum: hemoptizie, pneumotorace, infarct miocardic recent, instabilitate hemodinamică, chirurgie recentă a ochiului, greață, vărsături active. Lista contraindicațiilor efectuării spirometriei, diferențiind contraindicațiile absolute de cele relative [9], este prezentată în tabelul 8.2.

Tabel 8.1. Indicațiile spirometriei [după 2]

Diagnostic	a. Investigarea suplimentară a simptomelor și a semnelor b. Determinarea gradului de afectare funcțională a patologiilor deja stabilite c. Screening-ul bolilor pulmonare d. Stabilirea riscului preoperator e. Stabilirea prognosticului
Monitorizare	a. Evaluarea răspunsului la tratament b. Monitorizarea exacerbărilor c. Evaluarea posibilelor reacții adverse la expunerea la toxice/medicație
Evaluare dizabilitate	a. Includerea în rpogramele de reabilitare b. Evaluarea capacității de muncă c. Motive legale
Altele	a. Studii și trialuri clinice b. Studii epidemiologice c. Stabilirea valorilor de referință pentru o anumită populație

Tabel 8.2. Contraindicațiile spirometriei [după 9]

Contraindicații absolute	Hemoptizie Infarct miocardic recent (7 zile) Angină instabilă Instabilitate hemodinamică Trombembolismul pulmonar Pneumotorace recent Infecții respiratorii active (virale sau bacteriene) Hipertensiune intracraniană Dezlipire de retină
Contraindicații relative	Pacienți confuzi sau cu demență Hipertensiune/hipotensiune arterială severă Aritmii importante Hipertensiune pulmonară necontrolată Chirurgie recentă toraco-abdominală/ creier/ ochi/ureche/gât/nas Copii sub 5 ani Diaree/greață/vărsături Malformații faciale/dentare

Tehnică

Este esențial să explicăm pacientului tehnica, folosind un limbaj adecvat și să ne asigurăm că acesta a înțeles corect procedura. Pentru copii, există varianta unor reprezentări grafice/filme în scopul creșterii complianței la investigație. Pacientul va fi întrebat despre eventualele situații (descrise anterior) care ar putea contraindica efectuarea testării. Tehnicianul va efectua apoi măsurătorile antropometrice și va introduce în calculator datele de identificare ale pacientului. Protezele dentare nu trebuie înlăturate decât dacă interferă cu piesa bucală. Pacientul va fi rugat să ocupe loc pe un scaun cu spătar dur, la 90 grade, cu spatele drept, lipit de spătar și picioarele relaxate, tălpile pe podea. Un clips nazal va fi intim aplicat astfel încât respirațiile vor fi doar orale. Piesa bucală va fi introdusă în gură, depășind arcadele dentare, limba nu va obstrua lumenul piesei bucale – va fi poziționată sub aceasta, buzele strâns lipite pentru a etanșeiza piesa. Cooperarea subiectului este indispensabila, rolul tehnicianului fiind capital: trebuie sa faca subiectul increzator, sa-l destinda, sa-i explice rolul explorarii functionale, manevrele, apoi sa-l stimuleze vocal si prin gesturi - pentru a putea obtine cele mai bune valori posibile.

Indicațiile vor fi rostite cu voce tare. Pacientul va fi rugat să respire normal de 2-3 ori, apoi o expirație completă urmată de un inspir forțat, complet și rapid, o perioadă de apnee de 1-2secunde urmată de un expir brusc și puternic, complet, prelungit minim 6 secunde, apoi un inspir complet. Testul se incheie și va fi repetat de minim 3 ori, valorile cele mai mari vor fi selectate pentru interpretare.

Interpretare

Curba flux-volum. Primul aspect care necesită atenție este modul în care se prezintă curba flux-volum, întrucât astfel pot fi recunoscute erori de tehnică. Important de precizat că inspirul este reprezentat sub axa absciselor, iar expirul deasupra acesteia. Forma curbelor ne poate totodată orienta spre anumite patologii, spre exemplu aspectul „în platou" al curbelor indică prezența unei obstrucții la nivelul căilor aeriene superioare (pareză corzi vocale, tumoră laringiană/traheală, stenoză postintubație, compresiune extrinsecă) (fig. 8.1).

Variabilitate – Valorile testelor funcționale respiratorii au o variabilitate mare interindividuală și sunt dependente de caracteristici antropometrice, precum: sex, vârstă, înălțime, greutate și rasă. În interpretarea rezultatelor obținute la testarea funcției pulmonare se va utiliza compararea valorilor obținute cu valorile prezise, calculate utilizând ecuații de predicție [10]. Aceste valori predictive sunt obținute prin aplicarea formulei pentru subiecți cu aceleași caracteristici, nefumători și sănătoși. În testarea funcțională pulmonară, a cincea percentilă este definită ca limita inferioară a normalului (Lower Limit of Normal – LLN), obținută doar la circa 5% din subiecții sănătoși. Așadar, în contextul unei suspiciuni clinice mari de patologie respiratorie, situarea valorilor la acest nivel (LLN) face foarte probabilă existența unei patologii (obstructive sau restrictive), posibil într-un stadiu incipient.

Acceptabilitatea și repetabilitatea spirometriei – este necesar ca toate criteriile din tabelul 8.3 să fie îndeplinite, pentru a avea o interpretare corectă. Numărul maxim de repetări în cadrul unei singure

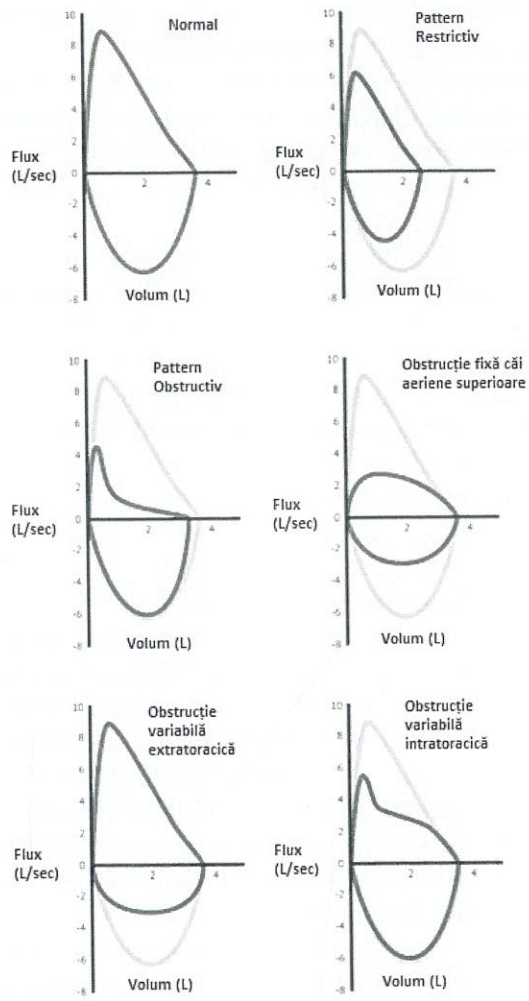


Fig.8.1. Aspectul curbelor flux volum, spirometrie normală și aspecte patologice. ***Valori normale:*** Volume și debite ventilatorii determinate cu ajutorul spirometriei; CV = capacitatea vitală = volum curent (volum tidal VT) + volum inspirator de rezervă (VIR) + volum expirator de rezervă (VER); CVF = capacitatea vitală forțată – determinată pe curba expirului forțat; VEMS = volum expirator maxim în prima secundă - masoara cantitatea de aer exhalat in prima secunda a unui expir fortat; DME 25-75% = debit maxim expirator; 25-75% - caracterizează segmentul periferic al arborelui traheo-bronșic; PEF = flux expirator de vârf – prezintă o mare variabilitate diurnă la pacienții astmatici

Tabel 8.3. Criterii de acceptabilitate/repetabilitate a spirometriei [după 2]

Criterii de acceptabilitate	Criterii de repetabilitate
• lipsa artefactelor • lipsa pierderilor aeriene (leaks-uri) • start bun – momentul zero trebuie să survină la valori CVF de sub 5% sau cub 150 ml, în valoare absolută	• trei manevre repetate • diferența maximă dintre cele mai mari valori CVF va fi de 150 ml • diferența maximă dintre cele mai mari valori VEMS va fi de 150 ml

ședințe este de opt, sau până în momentul în care pacientul nu mai poate continua. Se recomandă înregistrarea a minim 3 manevre corecte.

Raportul spirometriei – ar trebui să includă parametrii precum: Capacitate Vitală Forțată (CVF), Volum Expirator Maxim în prima secundă (VEMS), raportul VEMS/CVF (denumit și Indice Tiffneau). Valorile înregistrate, sunt de cele mai multe ori înscrise în prima coloană, fiind urmate de valorile prezise. Ultima coloană include procentul valorilor reale din valorile prezise, simplificând astfel interpretarea. Medicul sau tehnicianul poate nota, suplimentar, date privind calitatea testului (de exemplu: coordonare dificilă, tuse, etc.), utilizarea bronhodilatației, etc.

Disfuncție ventilatorie obstructivă – este caracterizată prin: VEMS redus, CVF normală/redusă, raport VEMS/CVF redus. Disfuncția ventilatorie obstructivă este sugerată de aspectul curbei flux-volum: un vârf (peak) situat la un nivel redus și o formă concavă (în sus) a curbei expirului. Caracteristica disfuncției obstructive este valoarea redusă sub 0.7 sau 70% a indicelui Tiffneau (VEMS/CVF). Cuantificarea gradului de obstrucție se face prin aprecierea procentuală a VEMS și descrierea localizării obstrucției - are la bază interpretarea MEF25-75% (maximal mid-expiratory flow) – parametru sugestiv pentru afectarea căilor aeriene mici. Limitarea aeriană, sursa disfuncției ventilatorii obstructive se datorează scăderii calibrului căilor aeriene datorată prezenței mucusului, contracției musculaturii netede sau colapsului aerian (emfizem pulmonar). Patologii care evoluează cu sindrom obstructiv: BPOC, emfizem pulmonar, astm bronșic (în criză).

Disfuncție ventilatorie restrictivă – este caracterizată prin: CVF redusă, raport VEMS/CVF normal sau crescut. Curba flux volum are un aspect normal. Disfuncția respiratorie restrictivă se datorează unei

pierderi a volumului pulmonar, în patologii precum: cifoscolioză severă, obezitate, afecțiuni neuromusculare, afecțiuni ale pleurei, fibroza pulmonară, edemul pulmonar, tumori abdominale gigante sau ascită voluminoasă. Disfuncția restrictivă necesită investigații suplimentare, precum măsurarea volumelor pulmonare și a capacității pulmonare totale.

Disfuncție ventilatorie mixtă – este mai dificil de interpretat, și apare în cazul persoanelor ce prezintă atât patologie obstructivă, cât și restrictivă (de exemplu, un fumător cu fibroză pulmonară, sau un pacient cu obezitate morbidă și astm bronșic în criză) (tabel.8.4). Alte patologii care asociază disfuncție ventilatorie mixtă: bronșiectazii, tuberculoză, sarcoidoză, pneumoconioze.

Tabel 8.4. Sinteza disfuncțiilor ventilatorii și modificările parametrilor spirometrici

	SO patent	SO distal	SO central	SR	DVM
CV	N	N	N	↓	↓
VEMS	↓	N	N	↓	↓
VEMS/CV	↓	N	N	N	↓
MEF50	↓	↓	N	↓	↓

SO= sindrom obstructiv – patent, distal, central
SR= sindrom restrictiv
DVM= disfunctie ventilatorie mixtă

Testul de bronhodilatație

Denumit în trecut „test de reversibilitate bronșică" se referă la interpretarea parametrilor spirometrici prin comparație, înainte de administrarea bronhodilatatorului și după aceasta. Este menit să stabilească gradul de bronhodilatație ce poate fi obținut utilizând tratamentul bronhodilatator, eficiența tratamentului, precum și să diferențieze patologii în care disfuncția obstructivă este reversibilă, parțial reversibilă sau ireversibilă (astm bronșic versus BPOC, deși cunoaștem în prezent că există astm bronșic cu obstrucție fixă și BPOC cu obstrucție parțial reversibilă).

Pentru efectuarea testului este nevoie de administrarea fie a 4X100 micrograme Salbutamol (4 puff-uri) și repetarea spirometriei la 15 minute după administrare, fie administrarea a 4x40 micrograme bromură de ipratropium și repetarea testului după 30 minute. Spirometria va fi repetată de minim 3 ori (până la obținerea a cel puțin 3 valori acceptabile) și rezultatele vor fi comparate cu cele ale spirometriei efectuate înainte de administrarea bronhodilatatorului.

Cel mai frecvent testul de bronhodilatație este indicat în suspiciunea de astm bronșic. În acest sens, ghidul GINA pentru astmul bronșic consideră bronhodilatație pozitivă creșterea VEMS cu minim 12% și minim 200 ml în valoare absolută postbronhodilatator. Cu toate acestea, obținerea unui rezultat negativ nu poate exclude cu certitudine astmul bronșic.

Testul de provocare bronșică

Este în prezent extrem de puțin utilizat, necesită administrarea de metacolină/histamină/acetilcolină/carbacol sub formă de aerosolizare continuă/tocată sau dozimetrie, și prezența unui serviciu de anestezie terapie intensivă în imediata vecinătate. Evaluează gradul de hiperreactivitate bronșică, caracteristică pacienților astmatici, prin modificarea calibrului bronșiilor în urma expunerii la agenți fizici, chimici, farmacologici.

În evaluarea răspunsului se poate apela la determinarea rezistenței căilor aeriene + conductanța, spirometria – un test pozitiv fiind sugerat de scăderea VEMS cu 20% din valoarea inițială.

Gazometria arterială

Este o metodă cu utilizare largă atât în secțiile de pneumologie, medicină internă, cât și în secțiile de terapie intensivă. Utilitatea metodei constă în posibilitatea diagnosticului și managementului corect al insuficienței respiratorii, precum și în aprecierea echilibrelor/dezechilibrelor acido-bazice. Interpretarea eronată a rezultatelor metodei duce la un algoritm terapeutic deficitar, de aceea, de mai bine de 40 de azi au apărut numeroase studii care facilitează corecta analiză a gazometriei arteriale [12].

Odată cu apariția și intensa dezvoltare și aplicabilitate a ventilației noninvazive (VNI) in serviciile de pneumologie, gazometria arterială a devenit

parte a protocolului terapeutic [13] și diagnostic la pacienții selectați. În insuficiența respiratorie hipoxemică datorată infecției SARS-COV2 evaluarea prin gazometrie arterială a devenit esențială, întrucât acești pacienți dezvoltă așa-numita „hipoxemie silențioasă", fără răsunet clinic [14].

Indicații – facilitează formularea unui diagnostic corect, ghidează planul terapeutic, stabilește protocolul aplicării VNI, îmbunătățește managementul acido-bazic – alterarea acestuia implicând niveluri critice ale electroliților, ghidează decizia medicației farmacologice [15].

Contraindicații – nu există.

Recoltarea probei – se efectuează prin puncție arterială (frecvent artera radială sau cea femurală), sau recoltare de la nivelul unui cateter arterial preexistent, se obține un specimen de minim 1 ml sânge arterial, într-o seringă heparinizată, pentru a preveni coagularea probei. Analiza se va face în cel mai scurt timp posibil (maxim 10-15 minute de la recoltare), cu ajutorul aparaturii de laborator disponibile (metoda ASTRUP) și rezultatul va fi furnizat imediat.

Interpretare – există 5 parametri ce necesită atenție: pH (balanța acido-bazică a sângelui), PaO2 (presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial), PaCO2 (presiunea parțială a dioxidului de carbon în sângele arterial), HCO3 (concentrația bicarbonatului în sângele arterial), excesul/deficitul bazic, SpO2 (saturația în oxigen a sângelui arterial).

Valori normale – deși pot exista variații ale valorilor normale, în funcție de vârstă sau de laboratorul în care se procesează proba, valorile acceptate sunt următoarele [16,17]:

pH = 7.35-7.45
PaO2 = 75-100 mmHg
PaCO2 = 35-45 mmHg
HCO3 = 22-26mEq/L
Exces/deficit bazic = -4 până la +2
SpO2 = 95-100%

Algoritmul interpretării gazometriei arteriale

Pentru înlesnirea interpretării gazometriei arteriale (fig. 8.2), este util să urmăm pașii următori:

- Primul pas în interpretarea gazometriei arteriale constă în interpretarea valorii pH-ului și stabilirea prezenței acidozei, alcalozei sau a unui pH normal.
- Ulerior se va interpreta valoarea PaCO2. Dacă aceasta este scăzută, cu pH normal, inseamnă că mecanismul respirator compensează o acidoză metabolică. Pe de altă parte, dacă valoarea PaCO2 este ridicată și pH-ul este scăzut, atunci avem de-a face cu o acidoză respiratorie.
- În al treilea rând, vom analiza valoarea bicarbonatului. În această privință, este indicat să analizăm valoarea sHCO3 (bicarbonat standard), și nu aCO3 (bicarbonat actual), întrucât aceasta din urmă este influențată de valoarea PaCO2.
- Pasul următor este interpretarea excesului/deficitului bazic, valoare care reflectă nivelul global al bazelor, nu doar al bicarbonatului, insă, întrucât ponderea HCO3 este mare în calculul total al bazelor, de cele mai multe ori un exces bazic echivalează cu o valoare crescută a HCO3.
- În ultimul rând, ne vom îndrepta atenția spre nivelul SpO2 și PaO2. Dacă valoarea PaO2 este scăzută, corelată cu SpO2 sub 95%, înseamnă că avem de a face cu o insuficiență respiratorie hipoxemică (tip I), dacă valoarea PaCO2 este una normală. Dacă nivelurile SpO2 și PaO2 sunt reduse, însă PaCO2 are valoare crescută, ne aflăm în fața unei insuficiențe respiratorii hipercapnice (tip II)[18].

Testul de mers de 6 minute

Testul de mers de 6 minute (Six Minute Walk Test – 6MWT) este un test de efort submaximal care furnizează măsurători ale distanței parcurse de catre pacient, în decurs de 6 minute, în ritm propriu, pe un culoar plan. Pe parcursul testului vor fi furnizate indicații standardizate și încurajarea pacientului [19]. 6MWT reprezintă răspunsul global, integrat al sistemelor cardio-pulmonare și musculo-scheletale implicate în exercițiul fizic. Este un test ușor de realizat, ieftin, repetabil, acceptat de pacienți și care oferă informații despre capacitatea de efort, răspunsul la terapie și prognosticul în diferite patologii cardio-pulmonare [20,21].

Indicații:

- BPOC
- Pneumopatii Interstițiale difuze
- Fibroza chistică
- Bronșiectazii
- Astm bronșic

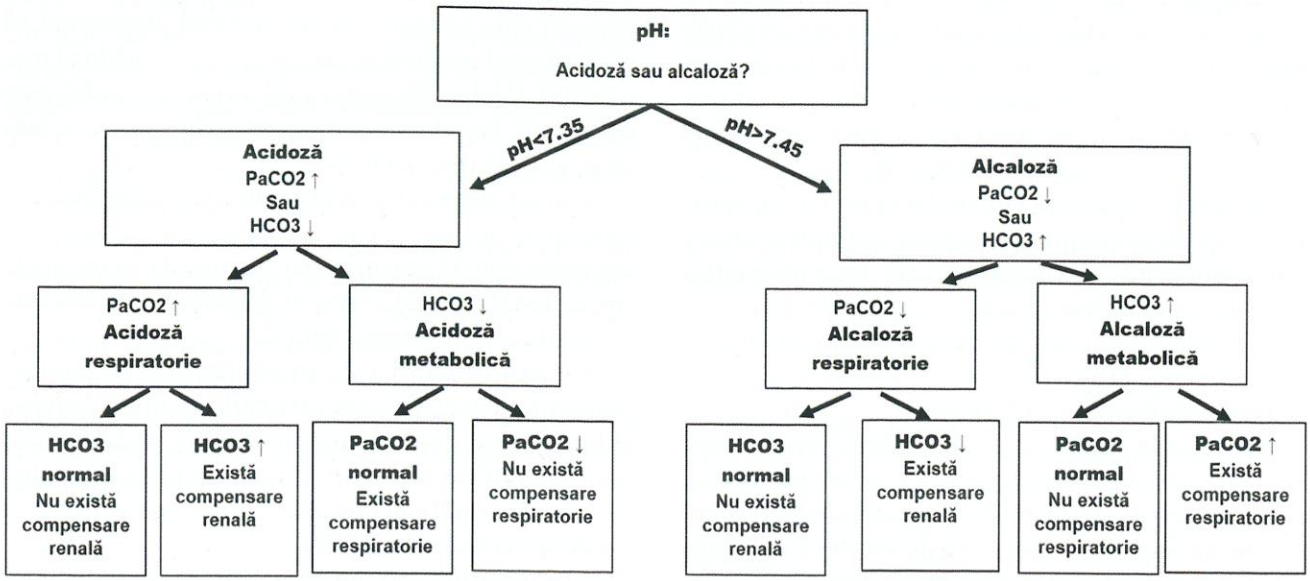


Fig.8.2. Algoritmul interpretării gazometriei arteriale

- Hipertensiune pulmonară
- Chirurgie toracică
- Transplant pulmonar
- Reabilitare respiratorie
- Insuficiență cardiacă
- Patologii vasculare pulmonare [19,20,22]

Contraindicații:

- Absolute: refuzul pacientului de a efectua testarea, angină pectorală instabilăsau infarct miocardic acut în ultima lună;
- Relative: tahicardie > 120b/min, TAS > 180 mmHg, TAD > 100 mmHg.

Pregătire test:

Pacientul va fi rugat să poarte haine și încălțăminte comfortabile, să nu efectueze efort fizic intens cu 2 ore înainte de test, să își administreze medicația de fond conform planului inițial. Pacientul se va odihni circa 10 minute pe un scaun, înainte de efectuarea testului. În acest timp se vor înregistra datele de identificare, se va evalua prezența eventualelor contraindicații, se va completa prima parte a fișei de lucru (anexată la finalul subcapitolului).

Echipamentul necesar: cronometru, contor de ture mecanic, scaun pentru eventualele opriri, fișa de lucru, sursă de oxigen, sfigmomanometru, telefon, defibrilator electric.

Protocol de testare:

Testul se va efectua pe un culoar drept, suprafață plană, dură, lungimea recomandată fiind de minim 30 metri [23], astfel încât pacientul să efectueze cât mai puține întoarceri. Capetele culoarului vor fi marcate cu semne ușor vizibile. Înaintea începerii testului vor fi înregistrați parametri precum: gradul de dispnee (cel mai simplu utilizând scala vizuală de dispnee BORG), TA, AV/alura ventriculară, SpO2. Aceștia vor fi măsurați atât în timpul testului cât și la terminarea acestuia. Pacientul este rugat să meargă, în ritm propriu, timp de 6 minute, pe culoarul marcat, înainte și înapoi, să anunțe dacă apar probleme (dispnee, angor, durere cu orice localizare, vertij, etc.), să se oprească dacă este cazul (numărul opririlor va fi notat). Testul se încheie în momentul expirării celor 6 minute, în momentul desaturării peste 3%, sau în momentul apariției unor modificări ale stării de sănătate care impun terminarea prematură a testării. În imediata vecinătate a locației alese se va afla o trusă de resuscitare, iar testul poate fi efectuat chiar și de pacienții oxigenodependenți (sistem portabil).

Principalul rezultat al 6MWT este distanța parcursă (exprimată în metri), însă se vor nota de asemenea simptomele apărute, cea mai scăzută valoare a SpO2, AV la finalul testului. Reproductibilitatea testului de mers a fost de asemenea studiată, observându-se o creștere de aproximativ 27 metri la a doua testare (datorită efectului de învățare) [24].

Valorile prezise pentru distanța parcursă variază în funcție de vârstă, regiunea geografică. Cu toate acestea, există studii care au încercat să ofere valori predictive. Astfel, distanța medie este de 571±90 metri (limite: 380-782), bărbații parcurcând, în medie, cu 30 metri mai mult decât femeile [25] (fig. 8.3).

Indicele BODE

Introdus în 2004, corelează indicele de masă corporală (Body Mass Index – B), gradul de obstrucție aeriană (airway obstruction – O), gradul de dispnee (dyspnea – D) și capacitatea de efort fizic (exercise capacity –E), determinate cu ajutorul testului de mers de șase minute. Indexul BODE reprezintă o scală multidimensională de 10 puncte, un scor mai mare indicând un risc mai mare de deces, corelația fiind mai puternică decât în cazul utilizării VEMS ca unic factor de predicție a mortalității în BPOC, indexul BODE fiind totodată un instrument util în evaluarea pacienților incluși în programele de reabilitare pulmonară [26,27] (tabelul 8.5).

Datorită accesibilității largi, indexul BODE a fost studiat în relație cu diferite aspecte, precum gradul de disfuncție ventriculară dreaptă la pacienții cu BPOC [28], neoplasmul pulmonar cu celule non-small inoperabil, morbiditatea și mortalitatea în BPOC [29], calitatea vieții pacienților cu BPOC [30], nivelul citokinelor proinflamatorii în BPOC [31,32].

Transferul gazos prin membrana alveolocapilară

Cunoscut și sub numele de TLCO (coeficient de transfer al monoxidului de carbon) sau DLCO

FIȘĂ DE LUCRU PENTRU EFECTUAREA TESTULUI DE MERS DE 6 MINUTE

Contor ture_____ Nume Pacient_____ Distanța parcursă_____Data_____Sex_____ Vârstă_____ Rasa_____ Înălțime_____ Greutate_____ TA_____ Medicație utilizată (doze și moment)_____ Utilizare oxigen suplimentar _____flux _____L/min, tip_____

	La începutul testului	La finalul testului
Timp	_____:_____	_____:_____
Frecvență cardiacă	_____	_____
Dispnee	_____	_____
Oboseală	_____	_____
SpO2	_____%	_____%

Testul a fost oprit înainte de 6 minute? DA/NU, motiv _____ Alte simptome la finalul testului: angină, amețeli, dureri membre inferioare_____, Număr de ture _____X30 metri + tura finală parțială_____metri = _____ distanța totală parcursă în 6 minute:_____metri; Valoarea prezisă _____metri, Procent prezis _____% Comentariile tehnicianului _____ ; Interpretare (inclusiv comparare cu un test anterior):

_____

_____

_____

Fig.8.3. Fișă de lucru pentru efectuarea testului de mers de 6 minute [19]

Tabel 8.5. Variabile și mod de calcul al scorului final BODE

Variabilă	Puncte scor BODE			
	0	1	2	3
VEMS (% din valoarea prezisă	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
Distanța parcursă în 6 minute (metri)	≥ 350	250-3491	50-249	≤ 149
Scala mMRC a dispneei	0-12	2	3	4
IMC	> 21	≤ 21		

Legendă: VEMS = volum expirator maxim în prima secundă; mMRC-Modified Medical Research Council – scala dispneei (de la 0 la 4); IMC = indice de masă corporală

(coeficient de difuziune a monoxidului de carbon), reprezintă capacitatea de difuziune a particulelor gazoase (spre exemplu monoxidul de carbon – CO) din zona alveolară în curentul sangvin (la celulele roșii), traversând membrana alveolo-capilară. Rezultatele testului se exprimă atât în valoare absolută, cât și ca raport TLCO/volum alveolar (TLCO/VA), cunoscut ca și coeficient de transfer (kCO) [33,34].

Indicații:
- emfizem pulmonar
- pneumopatii interstițiale difuze
- embolism pulmonar
- hipertensiune pulmonară
- sarcoidoză
- preoperator în chirurgia de rezecție pulmonară
- includere în patologii vasculare pulmonare

Contraindicații:
- imposibilitatea de a urma indicațiile
- dureri acute toracice sau abdominale
- demență
- dureri acute/ traumatisme cranio-faciale.

TLCO este extrem de util atât în a diferenția emfizemul de bronșita cronică sau astmul bronșic cât și în diagnosticul diferențial al patologiilor restrictive, identificate prin capacitate pulmonară totală redusă și capacitate vitală scăzută.

Pregătire test: se vor evita mesele copioase, fumatul cu cel puțin 4-6 ore înainte de testare, iar dacă este necesară administrarea medicației bronhodilatatoare, se va urma indicația medicului curant.

Tehnică: procedura începe cu un expir forțat până la volum rezidual, piesa bucală este atașată amestecului de gazed pentru testare (0.3% monoxid de carbon, gaz trasor (exemplu 10% heliu sau metan, oxigen și nitrogen), și pacientul inspiră rapid până la capacitate pulmonară totală în mai puțin de 4 secunde. Urmează o apnee de 10 ± 2 secunde, apoi pacientul expiră brusc și complet până la volum rezidual. O probă a gazului expirat este colectată imediat după spălarea spațiului mort și analizată pentru calcularea diluției gazului trasor și a absorbției de CO [35,36].

Interpretare [34,37,38]

DLCO crescut:
- altitudine
- policitemie
- obezitate morbidă
- șunt intracardiac stânga-dreapta
- astm bronșic

DLCO scăzut, cu spirometrie normală și volum pulmonar normal:
- sindrom anemic
- patologie vasculară pulmonară
- pneumopatie interstițială difuză incipientă

DLCO scăzut, cu sindrom obstructiv, cu sau fără sindrom restrictiv concomitent:
- bronșiolită
- fibroză chistică
- emfizem
- limfangioleiomiomatoză
- fibroză pulmonară cu emfizem pulmonar
- patologie interstițială cu BPOC

DLCO scăzut, cu restricție:
- pneumopatie interstițială difuză
- pneumonită

Bodypletismografia

Permite determinarea, în principal, a capacității reziduale funcționale (CRF) și a rezistenței căilor aeriene (Raw), precum și a capacității pulmonare totale (CPT) și a volumului rezidual (VR).

Funcția primordială a body-pletismografului o reprezintă măsurarea volumului de gaz intratoracic și a modificărilor în volum ce survin în timpul respirației.

Indicații:

- determinarea hiperreactivității bronșice
- determinarea răspunsului la bronhodilatatoare
- diagnosticul diferențial al diferitelor disfuncții ventilatorii obstructive ce au un pattern spirometric similar
- monitorizarea bolii și a răspunsului la tratament.

Există două variante de pletismograf, cel cu volume constante – care permite determinarea volumelor statice pulmonare, a volumelor pulmonare dinamice și a rezistenței aeriene, și pletismograful cu volume variabile – care permite aceleași determinări ca precedentul și, în plus, determinarea complianței pulmonare și efectuarea de studii ale compresiei gazelor.

Principiul de funcționare se axează pe legea lui Boyle-Mariotte, conform căreia, într-un compartiment închis în care temperatura rămâne constantă, pentru o cantitate constantă de gaz, modificările de volum din compartiment sunt întotdeauna egale în magnitudine însă de sens opus modificărilor de presiune.

P1V1=P2V2 la o temperatură constantă.

Tehnică: pacientul este așezat în interiorul unei cabine închise ermetic, inspiră și expiră la un anumit volum (frecvent capacitatea reziduală funcțională), apoi un „obturator/supapă" se închide și blochează fluxul aerian. Pacientul va efectua efort respirator împotriva obturatorului/supapei, determinând expansiunea și decompresia cutiei toracice. Creșterea volumului cutiei toracice va reduce ușor volumul cabinei și, prin urmare, va crește presiunea în interiorul acesteia.

Determinări:

- CPT – capacitate pulmonară totală
- CV – capacitate vitală
- VR – volum rezidual
- VGIT – volum de gaz intratoracic
- Raw- rezistența căilor aeriene
- C – conductanța

Complicații intraprocedurale:

- Vertij
- Dispnee
- Anxietate
- Claustrofobie
- Infecții prin dezinfecția incorectă a aparaturii.

Bodypletismografia rămâne un instrument util, acceptat cu ușurință de pacienți, repetabil, superior spirometriei în investigarea anumitor patologii respiratorii [39,40].

Oscilometria de impuls

Introducere. Reprezintă o explorare funcțională pasivă a mecanicii respiratorii prin utilizarea undelor de sunet, generate cu ajutorul unui difuzor și oferă detalii despre proprietățile elastice și omogenitatea ventilației. Oferă informații suplimentare cu valoare diagnostică, superioare spirometriei și pletismografiei. A fost descrisă pentru prima dată în 1956. În prezent, oscilometria are o utilizare limitată.

Astfel, se identifică:

- Tehnica oscilometriei forțate (FOT), termen general pentru toate tehnicile de oscilometrie, dar mai des se referă la o tehnică cu o singură frecvență;
- Oscilometria de impuls (IOS) – utilizează frecvențe diferite;
- Zgomotul pseudo-aleatoriu.

Utilizare. Oscilometria poate fi utilizată în laboratoarele de explorare funcțională, monitorizare la domiciliu, secțiile de terapie intensivă.

Indicații. În scop diagnostic, oscilometria este indicată în patologia respiratorie a adulților și a pacienților pediatrici. Metoda are sensibilitate mai mare decât spirometria în identificarea precoce a obstrucției de căi aeriene mici cauzate de expunerea profesională la noxe respiratorii, realizând diferențierea obstrucției căilor mici de obstrucția căilor aeriene mari.

În condiții de ambulator, oscilometria s-a dovedit utilă în monitorizarea pacienților cu astm bronșic și BPOC, în special pentru evaluarea variabilității zilnice a obstrucției căilor aeriene, stabilirea răspunsului la tratament, definirea fenotipului clinic, și predicția exacerbărilor.

În secțiile de terapie intensivă sau în sălile de operație, oscilometria s-a dovedit utilă în optimizarea ventilației mecanice.

Principiu de funcționare. Oscilometria este o metodă nonivazivă ce utilizează unde sonore pen-

tru a determina mecanica respiratorie. Principiul oscilometriei se bazează pe diferențele presionale, undele sonore fiind în esență unde de presiune. Tehnica presupune aplicarea unui stimul la nivelul gurii sau a peretelui toracic, acesta fiind un difuzor puternic. Undele generate de acesta determină modificări presionale la nivelul căilor aeriene. Prin măsurarea modificărilor de presiune și flux putem calcula proprietățile mecanice ale sistemului respirator. Undele sonore utilizate se află în intervalul de frecvență 4-50 Hz (frecvent se utilizează intervalul 5-30Hz).

Undele sonore cu frecvențe mai mari (20 Hz) parcurg distanțe mai scurte și în general până la căile aeriene mari. Prin urmare, rezistența la 20 Hz (R20) reprezintă rezistența căilor aeriene mari.

Undele sonore cu frecvențe mai mici (5 Hz) parcurg distanțe mai mari până la căile respiratorii mici. Prin urmare, rezistența la 5 Hz (R5) reprezintă rezistența totală a căilor respiratorii. Scăderea R20 din R5 (R5-R20) reflectă rezistența în căile respiratorii mici.

Tehnică. Pacientul este informat despre procedură. Calibrarea se face cu o seringă de 3 litri. Manopera se desfășoară în timpul respirației normale (fig. 8.4), pacientul este într-o poziție relaxată, așezat, cu o clemă nazală și cu obrajii ținuți ferm de palmele mâinilor. Piesa bucală este introdusă etanș între buze, astfel încât să nu existe pierderi. Se efectuează minim 3 manopere (subiectul respiră normal), fiecare cu durata de minim 30-45 secunde. Un impuls constând într-un amestec de unde sonore de frecvențe diferite este generat de difuzor la nivelul gurii. Pe măsură ce undele pătrund în sistemul respirator, vor apărea diferențe de presiune și flux.

Frecvențele utilizate sunt în intervalul 5Hz-30Hz. In general, frecvențe mai mari de 30Hz cauzează discomfort pacientului. Undele de sunet (unde de presiune) sunt suprapuse cu respirația normală, iar tulburările de flux și presiune cauzate de undele externe sunt utilizate pentru calcularea parametrilor care descriu rezistența la fluxul de aer și reactanța la diferite frecvențe în plămân. Se obțin astfel informații importante despre inomogenitatea regională și periferia pulmonară.

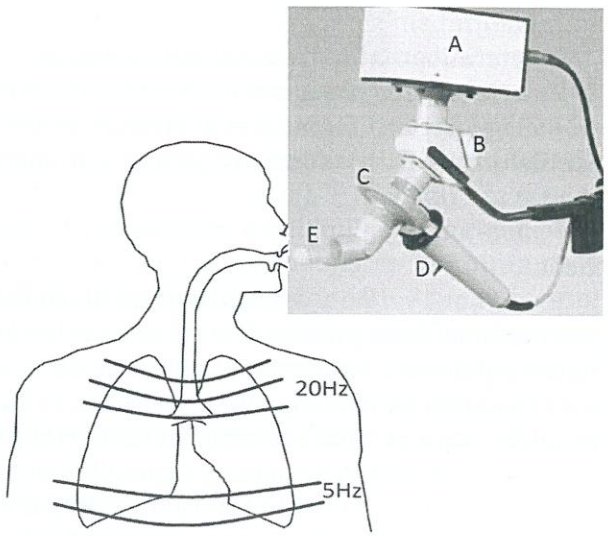


Fig.8.4. Oscilometru de impuls cu emițător de sunet/difuzor (A), clapetă ecran (B), adaptor în Y cu piesă bucală (C), pneumotachograf (D), piesă bucală (E)

Undele de frecvență joasă (5Hz) pătrund profund în căile aeriene până la nivelul alveolelor și sunt reflectate înapoi. Undele de frecvență înaltă (de ex 20Hz) sunt reflectate de căile aeriene mari. Pneumotachograful și transductorul de presiune se află la nivelul piesei bucale, pentru a măsura presiunea și fluxul. Valorile măsurate sunt: impedanța, rezistența, reactanța și frecvența de rezonanță.

Principalul **avantaj** constă în faptul că nu necesită cooperare/ minimă din partea subiecților, putând fi utilizată la copii și la pacienții vârstnici. Alte avantaje: este mai sensibilă decât spirometria în cazul afectării căilor aeriene periferice; parametrii măsurați pot detecta modificări precoce în funcția pulmonară, mai ales la fumători, respectiv pierderea controlului bolii la pacienții astmatici.

Aplicabilitate. Oscilometria și-a dovedit utilitatea clinică în afecțiuni precum:

- Patologie bronhoobstructivă: astm bronșic, bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC), asthma-COPD-overlap (ACO), boala căilor aeriene mici
- Pneumopatii interstițiale difuze: fibroza pulmonară
- Teste de bronhoprovocare și bronhodilatație
- Afecțiuni osteoarticulare și neuromusculare – cifoscolioză, spondilită anchilozantă

- Pacienți intubați și ventilați mecanic
- Transplantul pulmonar.

Valori predictive. De-a lungul timpului au fost dezvoltate cu succes ecuații pentru stabilirea valorilor prezise pentru bărbați, femei, copii, vârstnici. Modelele care utilizează IMC ca predictor independent a variabilelor oscilometriei s-au dovedit a fi cel puțin la fel de eficiente precum cele care utilizează greutatea corporală. Odată cu creșterea IMC se produce creșterea rezistenței și a compresiei căilor aeriene prin efectul de masă.

Interpretare. În obstrucția de căi aeriene mari, centrale, rezistența respiratorie la 5Hz respectiv la 20 Hz (***R5 și R20***) au valori crescute, reactanța la 5Hz (***X5***) având valori normale, iar frecvența rezonanței (***Fres***) este normală. În obstrucția de căi aeriene mici periferice, graficul oscilometriei are tendința spre aplatizare, R5 este mult crescută, R20 este crescută sau are valoare normală, X5 are valoare crescută, iar Fres este crescută. În disfuncția restrictivă, graficul oscilometriei este deplasat spre dreapta, R5 și R20 au valori normale, X5 are valoare crescută, iar Fres este mult crescută (tabel 8.6).

În astmul bronșic, în cazul unor valori normale ale spirometriei, diagnosticul poate fi stabilit cu ajutorul IOS, dacă:

1) R > 150% (R este rezistența la toate frecvențele);

2) R5–R20 ≥ 20%;

3) Reducerea R > 20% sugerează o reversibilitate semnificativă post-bronhodilatator – răspuns pozitiv bronhodilatator;

4) Creșterea R la testul de bronhoprovocare.

Controlul astmului bronșic este slab dacă este asociat cu creșterea R5-R20, X5, AX, chiar și în cazul unei spirometrii normale. O reducere a FEV1 cu 20% este echivalentă cu reducerea 50% a X5, parametru care s-a dovedit a fi mai sensibil pt identificarea hiperreactivității bronșice.

În boala căilor respiratorii mici, R5 este crescut cu R20 normal și o creștere a R5-R20. În boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), se constată creșterea R5, R5-R20. O scădere a X5 sugerează hiperinflație dinamică. Diferența dintre reactanța inspiratorie (XI) și reactanța expiratoare (XE) se corelează cu severitatea BPOC. În boala pulmonară interstițială, modificările IOS sunt similare cu cele din BPOC severă și necesită corelație clinico-radiologică pentru interpretare.

În concluzie, IOS este o alternativă la spirometrie în situații speciale.

Tabel 8.6. Interpretarea parametrilor în oscilometria de impuls [adaptat după 7]

Tip disfuncție	R5	R20	X5	Fres	R2-R20
Disfuncție obstructivă căi aeriene centrale	↑	↑↑	N	N	R5 = R20
Disfuncție obstructivă căi aeriene distale	↑↑	↑ sau N	↑	↑	R5 > R20
Disfuncție restrictivă	N	N	↑	↑↑	N

R5/R20 – Rezistența respiratorie la 5Hz, respectiv 20Hz, X5 – reactanta la 5Hz, Fres – Frecvența rezonantă, N=Normal

BIBLIOGRAFIE

1. Morris JF. Spirometry in the evaluation of pulmonary function. West J Med. 1976;125(2):110-118
2. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Oct 15;200(8):e70-88
3. Wanger J, Mottram C. ATS pulmonary function laboratory management and procedure manual, 3rd ed. New York: American Thoracic Society; 2016
4. Moore VC. Spirometry: step by step. Breathe. 2012 Mar 1;8(3):232-40
5. Coates AL, Graham BL, McFadden RG, et al. Spirometry in primary care [published correction appears in Can Respir J. 2013 Mar-Apr;20(2):122]. Can Respir J. 2013;20(1):13-21
6. Haynes JM. Basic spirometry testing and interpretation for the primary care provider. Can J Respir Ther. 2018;54(4):10.29390/cjrt-2018-017
7. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Galdiz JB, et al. Spirometry. Archivos de Bronconeumología (English Edition). 2013 Sep;49(9):388-401
8. Parker JM, Dillard TA, Phillips VY. Arm span-height relationships in patients referred for spirometry. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154:533-6
9. Cooper BG. An update on contraindications for lung function testing. Thorax. 2011 Aug 1;66(8):714-23
10. Pellegrino R. Interpretative strategies for lung function tests. European Respiratory Journal. 2005 Nov 1;26(5):948-68

11. Global strategy for asthma management and prevention. 2020. Disponibil online la adresa: https://ginasthma.org/. Accesat în 15 martie 2021

12. Wagner PD. Interpretation of Arterial Blood Gases. Chest. 1980 Feb;77(2):131-2

13. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. Thorax. 2002 Mar 1;57(3):192-211

14. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202(3):356-360

15. Sood P, Paul G, Puri S. Interpretation of arterial blood gas. Indian J Crit Care Med. 2010;14(2):57-64

16. Cowley NJ, Owen A, Bion JF. Interpreting arterial blood gas results. BMJ. 2013 Jan 16;346:f16

17. Larkin BG, Zimmanck RJ. Interpreting Arterial Blood Gases Successfully. AORN J. 2015 Oct;102(4):343-54

18. Burns GP. Arterial blood gases made easy. Clin Med. 2014 Feb;14(1):66-8

19. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:111-117

20. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. Eur Respir J. 2014 Dec;44(6):1428-46

21. Karanth MS, Awad NT. Six Minute Walk Test: A Tool for Predicting Mortality in Chronic Pulmonary Diseases. J Clin Diagn Res. 2017;11(4):OC34-OC38

22. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, Kotsia A, Michalis LK, Naka KK. 6-minute walking test: a useful tool in the management of heart failure patients. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2019;13:1753944719870084

23. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Can Med Assoc J 1985; 132:919-923

24. Hernandes NA, Wouters EFM, Meijer K, Annegarn J, Pitta F, Spruit MA. Reproducibility of 6-minute walking test in patients with COPD. European Respiratory Journal. 2011 Aug 1;38(2):261-7

25. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, de Torres JP, et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. European Respiratory Journal. 2011 Jan 1;37(1):150-6

26. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med. 2004 Mar 4;350(10):1005-12

27. Cote CG. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. European Respiratory Journal. 2005 Oct 1;26(4):630-6

28. Gökdeniz T, Kalaycıoğlu E, Boyacı F, Aykan AÇ, Gürsoy MO, Hatem E, et al. The BODE Index, a Multidimensional Grading System, Reflects Impairment of Right Ventricle Functions in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Speckle-Tracking Study. Respiration. 2014;88(3):223-33

29. Cote CG, Pinto-Plata VM, Marin JM, Nekach H, Dordelly LJ, Celli BR. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. European Respiratory Journal. 2008 Nov 1;32(5):1269-74

30. Sarkar SK, Basuthakur S, Das SK, et al. Evaluation of correlation of BODE index with health-related quality of life among patients with stable COPD attending a tertiary care hospital. Lung India. 2015;32(1):24-28

31. Sarioglu N, Alpaydin AO, Coskun AS, Celik P, Ozyurt BC, Yorgancioglu A. Relationship between BODE index, quality of life and inflammatory cytokines in COPD patients. Multidiscip Respir Med. 2010;5(2):84-91

32. Khan NA, Daga M, Ahmad I, Mawari G, Kumar S, Kumar N, et al. Evaluation of BODE index and its relationship with systemic inflammation mediated by proinflammatory biomarkers in patients with COPD. JIR. 2016 Nov;Volume 9:187-98

33. Kaminsky DA, Whitman T, Callas PW. DLCO versus DLCO/VA as predictors of pulmonary gas exchange. Respiratory Medicine. 2007 May;101(5):989-94

34. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J. 2017 Jan;49(1):1600016

35. MacIntyre N. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. European Respiratory Journal. 2005 Oct 1;26(4):720-35

36. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests: III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Braz J Med Biol Res. 1999 Jun;32(6):729-37

37. Kirby M, Owrangi A, Svenningsen S, Wheatley A, Coxson HO, Paterson NAM, et al. On the role of abnormal DL CO in ex-smokers without airflow limitation: symptoms, exercise capacity and hyperpolarised helium-3 MRI. Thorax. 2013 Aug;68(8):752-9

38. Salcedo-Posadas A, Villa-Asensi JR, de Mir Messa I, Sardon-Prado O, Larramona H. Measurement of CO diffusion capacity (II): Standardisation and quality criteria. Anales de Pediatría (English Edition). 2015 Aug;83(2):137.e1-137.e7

39. Criée CP, Sorichter S, Smith HJ, Kardos P, Merget R, Heise D, et al. Body plethysmography – Its principles and clinical use. Respiratory Medicine. 2011 Jul;105(7):959-71

40. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. European Respiratory Journal. 2003 Dec 1;22(6):1026-41

41. King GG, Bates J, Berger KI, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. Eur Respir J. 2020 Feb;55(2):1900753

42. Berger KI, Wohlleber M, Goldring RM, et al. Respiratory impedance measured using impulse oscillometry in a healthy urban population. ERJ Open Res. 2021 Jan;7(1):00560-2020

43. Porojan-Suppini N, Fira-Mladinescu O, Marc M, et al. Lung Function Assessment by Impulse Oscillometry in Adults. TCRM. 2020 Nov;Volume 16:1139-50

44. Meraz E, Nazeran H, Goldman M, Nava P, Diong B. Impulse oscillometric features of lung function: Towards computer-aided classification of respiratory diseases in children. In: 2008 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society [Internet]. Vancouver, BC: IEEE; 2008 [cited 2022 Jan 16]. 2443-6. Available from: http://ieeexplore.ieee.org/document/4649693/

45. Schulz H, Flexeder C, Behr J, Heier M, Holle R, Huber RM, et al. Reference Values of Impulse Oscillometric Lung Function Indices in Adults of Advanced Age. Watz H, editor. PLoS ONE. 2013 May 15;8(5):e63366

46. Desiraju K, Agrawal A. Impulse oscillometry: The state-of-art for lung function testing. Lung India. 2016;33(4):410

47. Desai U, Joshi JM. Impulse oscillometry. Adv Respir Med. 2019;87(4):235-8

9

TESTUL DE EFORT CARDIOPULMONAR

Bogdan Caloian, Dana Pop

Scăderea capacității de efort, fatigabilitatea și dispneea de efort se regăsesc printre cele mai frecvente acuze ale pacienților cu afecțiuni cardiovasculare, respiratorii, neurologice, musculare, endocrine sau metabolice, afectând în mod semnificativ calitatea vieții. Mai mult decât atât, legătura dintre capacitatea de efort și speranța de viață a pacienților cu insuficiență cardiacă a fost demonstrată în numeroase studii clinice [1].

Testul de efort cardiopulmonar reprezintă un instrument util în practica medicală ori de câte ori ne propunem să evaluăm cât mai exact capacitatea funcțională a unei persoane sau să identificăm afecțiunea care cauzează scăderea capacității de efort. Indicațiile testării de efort de tip cardiopulmonar sunt enumarate în tabelul 9.1 [2].

Variabile precum consumul maxim de oxigen (Peak VO_2), pragul anaerob (ventilatory treshold-VT) sau eficiența ventilatorie pentru dioxid de carbon estimată de raportul (VE/VCO_2, VE-minut volumul, VCO_2-volumul de CO_2 din aerul expirat) ce pot fi determinate în mod neinvaziv prin testare de efort de tip cardiopulmonar sunt un bun predictor de morbiditate și mortalitate [3]. În tabelul 9.2 sunt definiți parametrii esențiali pentru interpretarea unui test de efort cardiopulmonar.

Metodologia testării de efort de tip cardiopulmonar

Evaluarea prin test de efort cardiopulmonar combină avantajele testării de efort EKG standardizate cu cele ale spirometriei de repaus și de efort și cu determinarea concentrațiilor de O_2 și CO_2 în cele două faze ale respirației: inspir și expir.

Testul începe printr-o evaluare a pacientului în repaus, fiind urmărite tensiunea arterială, frecvența cardiacă de repaus, electrocardiograma, saturația periferică a O_2, volumele respiratorii măsurate prin spirometrie. Ulterior, se calibrează senzorii ce măsoară fluxul de aer și concentrația gazoasă în aerul ventilat [4].

Pentru efectuarea efortului se utilizează un cicloergometru sau o bandă rulantă, ambele cu posibilitatea de reglare automată a intensității efortului după diferite protocoale standardizate predefinite. Pe toată durata desfășurării probei de efort și în perioada de revenire, parametri precum tensiunea arterială, ritmul și frecvența cardiacă, saturația periferică a O_2 sau concentrația gazelor în aerul expirat sunt monitorizate continuu [5].

Tabel 9.1. Indicațiile testului de efort cardiopulmonar

Evaluarea capacității de efort • Estimarea capacității funcționale prin măsurarea consumului maxim de O_2 (Peak VO_2) • Determinarea factorilor și a mecanismelor fiziopatologice care cauzează reducerea capacității de efort
Dispneea de etiologie necunoscută • Simptomatologia de efort nu poate fi explicată prin rezultatele evaluării cardiace și pulmonare de repaus • Stabilirea proporției în care contribuie afecțiunile cardiovasculare și respiratorii la limitarea capacității de efort atunci când ele coexistă la același pacient
Evaluarea pacienților cu afecțiuni cardiovasculare • Evaluarea capacității funcționale și a prognosticului în insuficiența cardiacă • Stabilirea indicației de tratament chirurgical/intervențional la pacienții cu valvulopatii, asimptomatici în repaus
Evaluarea pacienților cu afecțiuni respiratorii • Bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPCO) – evaluarea gradului de limitare a capacității de efort și diagnosticarea potențialelor comorbidități (în special cardiace – ischemie miocardică, cord pulmonar cronic) care ar putea contribui la reducerea capacității funcționale • Afecțiuni vasculare pulmonare cronice • Fibroză chistică • Boli pumonare interstițiale • Bronhospasm indus de efort
Evaluarea preoperatorie a pacienților supuși intervențiilor chirurgicale cu risc înalt
Selectarea pacienților eligibili pentru transplant cardiac sau cardio-pulmonar
Prescrierea planului de recuperare cardiovasculară și respiratorie

Testul se termină atunci când:

• pacientul ajunge la pragul de epuizare fizică sau când acuză simptome semnificative (angină pectorală, cefalee importantă, dureri osteo-articulare sau musculare de intensitate mare, tulburări de echilibru, stare presincopala, tulburări ale stării de conștiență),

• când sunt detectate modificări ale parametrilor vitali ce indică un risc mare de apariție al unor potențiale complicații imediate ale efortului:

– reacție presoare de tip HTA severă (TA sistolică > 220mmHg),

– scăderea persistentă a tensiunii arteriale în ciuda creșterii intensității efortului,

– ischemie miocardică (subdenivelare de segment ST de peste 2mm sau supradenivelare de segment ST de minim 1mm în cel puțin 2 derivații adiacente cu excepția aVR),

– tulburări de ritm cardiac susținute – fibrilație atrială, flutter atrial, tahicardie paroxistică supraventriculară, tahicardie ventriculară,

– tulburări de conducere - bradicardie sinusala semnificativă, sub 40/min, pauze sinusale, bloc atrioventricular de grad II sau III

– scăderea saturației periferice a O_2 (sub 88-90% la un pacient cu saturație normală înaintea efortului)

• când parametrii vitali descriși anterior nu pot fi monitorizați corect,

• când pacientul solicită oprirea testului [2].

Evaluarea capacității de efort prin test de efort cardiopulmonar

Pentru ca performanța în timpul efortului fizic să fie optimă, este absolut necesară livrarea adecvată a oxigenului către mitocondrii, proces complex în care intervin o serie de elemente respiratorii, cardiovasculare, hematologice și intracelulare: difuziunea alveolară a oxigenului (schimbul alveolo-capilar), transportul până la nivel muscular, eliberarea la nivel capilar și preluarea de către țesuturi.

Standardul de aur pentru cuantificarea capacității funcționale a unei persoane este considerat a fi consumul maxim de oxigen (VO_2max). Este importantă diferențierea între VO_2max și VO_2peak (nivelul de vârf al consumului de oxigen). VO_2max care estimează performanța de efort maximală este indicată de consumul de oxigen în timpul efortului maximal, măsurat pe o perioadă de 30 de secunde, cu condiția atingerii unei rate a schimburilor respiratorii (RER = respiratory exchange ratio) de cel puțin 1,10. Această valoare a RER ne arată că volumul de CO_2 din aerul expirat este mai mare decât volumul de O_2 din aerul inspirat și este dovada că testul de efort cardiopulmonar este unul concludent [6].

Formula de calcul pentru VO_2max este: VO_2max = DC x (CaO_2 – CvO_2), unde DC reprezintă debitul

Tabel 9.2. Definiția principalilor parametri determinați prin test de efort cardiopulmonar

Parametru	Definiție
VO_2max	Consumul maxim de oxigen. Se măsoară în timpul activității fizice în momentul în care curba VO_2 atinge un platou cu toate că intensitatea efortului continua să crească.
VO_2peak	Consumul de oxigen „de vârf". Consumul de oxigen măsurat în momentul în care pacientul efectuează efortul fizic la intensitatea maximă tolerată.
VT (ventilatory treshold)	Prag anaerob, prag lactat. Consumul de VO_2 la momentul în care metabolismul virează din aerob în anaerob. În timpul metabolismului aerob, concentrația serica de lactat este constantă, după momentul pragului anaerob, începe să crească progresiv.
MET	Echivalent metabolic. Unitate de măsură folosită pentru a estima costul metabolic al activității fizice. În mod convențional, 1 MET reprezintă consumul metabolic al unei persoane în repaus și corespunde cu aproximativ 3.5mL consum de O_2/kg corp/minut.
RER (respiratory exchange ratio)	Rata schimburilor respiratorii. Raportul dintre volumul de CO_2 din aerul expirat și volumul de oxigen din aerul inspirat.
Q (cardiac output)	Debitul cardiac. Se calculează prin produsul dintre volumul bătaie al ventriculului stâng (cantitatea de sânge pompata într-o sistolă ventriculară) și frecvența cardiacă.
$C(a\text{-}v)O_2$	Extracția tisulară a O_2. Diferența dintre concentrația arterială și cea venoasă de O_2.
VCO_2	Volumul de CO_2 expirat în unitatea de timp, de obicei exprimat în mL/min.
V_E/VCO_2	Echivalent ventilator al CO_2. Reprezintă volumul de aer care trebuie expirat de pacient pentru a elimina 1L de CO_2. Reprezintă o metodă neinvaziva de estimare a eficienței ventilației.
V_E/VO_2	Echivalent ventilator al O_2. Reprezintă volumul de aer care trebuie inspirat de pacient pentru a prelua 1L de O_2.
V_E	Minut-volumul. Cantitatea de aer ventilată într-un minut. Se calculează cu formula VT (volumul tidal, volumul curent) x FR (frecvența respiratorie).
MVV	Ventilația voluntară maximală. Volumul maxim de aer ce poate fi ventilat voluntar într-un minut de către o persoană.
V_E/MVV	Rezerva ventilatorie. Exprimă relația dintre cererea ventilatorie (volumul ventilator necesar) și oferta ventilatorie maximă disponibilă, cuantificând astfel capacitatea ventilatorie.
FEV1 (forced expiratory volume 1s)	Volumul expirator forțat în prima secundă.
V_D/V_T	Raportul dintre volumul ventilator „mort" fiziologic (volumul pulmonar rezidual) și volumul tidal (volumul curent). Se utilizează pentru a estima dezechilibrul dintre ventilație și perfuzie pulmonară.
HRR (heart rate reserve)	Rezerva de frecvență cardiacă. Diferența dintre frecvența cardiacă maximală teoretică și frecvența cardiacă maximă atinsă efectiv în timpul efortului.
VO_2max/HR (oxygen pulse)	Raportul dintre consumul maxim de oxigen și frecvența cardiacă. Estimează volumul bătaie cardiac, pornind de la presupunerea că extracția tisulară a O_2 ($C(a\text{-}v)O_2$) este maximă și constantă la momentul calculării raportului.
P_{ETO2} (end-tidal PO_2)	Presiunea O_2 din aerul expirat la sfârșitul expirului
P_{ETCO2} (end-tidal PCO_2)	Presiunea CO_2 din aerul expirat la sfârșitul expirului

cardiac, iar diferența $CaO_2 - CvO_2$ reprezintă extracția tisulară a oxigenului (CaO_2 = concentrația arterială a oxigenului, CvO_2 = concentrația venoasă a oxigenului) [4]. Debitul cardiac se determină prin înmulțirea volumului bătaie (SV = stroke volume, diferența dintre volumul telediastolic (VTD) al ventriculului stâng și cel telesistolic (VTS) cu frecvența cardiacă (FC).

Prin raportarea valorilor VO_2max măsurate prin testare de efort cu cele prezise (estimate în funcție de vârstă, sex, greutate corporală și protocolul de testare ales) se obține o cuantificare procentuală a capacității de efort a persoanei evaluate [7].

La pacienții cu insuficiență cardiacă, o valoare măsurată care nu depășește 50% din cea estimată indică o capacitate de efort sever depreciată și încadrează pacientul în clasa funcțională NYHA IV (clasificarea New York Heart Association a insuficienței cardiace), categorie cu prognostic sever. Valorile ce se regăsesc în intervalul 50-70% corespund clasei NYHA III, cele intre 70-90% clasei NYHA II, iar cele care depășesc 90% din valoarea estimată corespund unei capacități bune de efort și se asociază cu prognosticul vital cel mai bun [8].

Un alt parametru important pentru estimarea performanței aerobe de efort este reprezentată de măsurarea consumului de oxigen la momentul primului prag anaerob (VT1 = first ventilatory threshold). De la acest moment nivelul de lactat sangvin crește, iar pH-ul sangvin începe să scadă, ca urmare a virării metabolismului din aerob în anaerob, ceea ce stimulează producerea compensatorie de bicarbonat (HCO_3^-). O valoare a consumului de oxigen la momentul primului prag anaerob situată la mai puțin de 40% din consumului maxim de oxigen prezis reprezintă un indicator al capacității funcționale sever depreciate.

Prin testul de efort cardiopulmonar se obține o evaluare completă a pacientului cu insuficiență cardiacă ce permite nu doar realizarea unui diagnostic pozitiv de boală, ci și o stadializare a acesteia [9].

Dacă în timpul efortului fizic pacientul prezintă o creștere adecvată a valorilor tensionale, fără modificări electrocardiografice de tip ischemic sau aritmic, cu scădere optimă a frecvenței cardiace în faza de revenire post-efort (de cel puțin 12 bătăi/minut), cu un consum de vârf de oxigen (Peak VO_2) de cel puțin 20ml/kg/min, cu panta VE/VCO_2 sub 30, fară ventilație oscilatorie de efort, iar motivul principal pentru care opresc testul este oboseala musculară, au un prognostic bun [10].

Pe de altă parte, dacă dispneea reprezintă principalul simptom care determină oprirea testului, tensiunea arterială scade în ciuda creșterii pragului de efort, pe electrocardiogramă se înregistrează tulburări de ritm sau modificări ischemice importante ce impun terminarea testului, revenirea frecvenței cardiace post-efort este deficitară (< 12 bătăi/minut), consumul maxim de oxigen este mai mic de 10 ml/kg/min, panta VE/VCO_2 depășește 45 sau sunt prezente oscilații ventilatorii importante în timpul efortului, prognosticul pacientului este unul nefavorabil, cu risc crescut de spitalizare pentru decompensări cardiace sau de deces [11].

Identificarea cauzelor de scădere a capacității funcționale

În afară de evaluarea capacității de efort prin determinarea consumului maxim de oxigen și a pragului anaerob, testul de efort cardiopulmonar este capabil să identifice și cauza limitării capacității de efort prin măsurarea unor parametri specifici fiecărui sistem implicat în desfășurarea activității fizice.

Propunem în cele ce urmează un scurt algoritm simplist de interpretare a unui test de efort cardiopulmonar [2,11,12].

În primul rând calculăm raportul dintre VO2 max realizat de către persoana evaluată și cel estimat în funcție de vârstă, sex, indicele de masă corporală și frecvența cardiacă de repaus. O valoare sub 85% este considerată patologică, în timp de o valoare sub 50% corespunde unei limitări severe a capacității de efort.

Următorul pas este acela al identificării motivului pentru care a fost oprit testul. Pacienții cu ischemie miocardică declanșată sau agravată de efort vor resimți angină pectorală, cei cu insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială pulmonară sau boli respiratorii cronice vor acuza dispnee, cei cu arteriopatie cronică periferică vor opri testul pentru claudicație intermitentă, în timp ce pacienții cu obezitate sau decondiționare fizică vor acuza oboseală musculară și epuizare fizică.

Al treilea element de analizat este frecvența cardiacă maximă atinsă în timpul testului. O persoană sănătoasă, cu capacitate normală de efort va avea o frecvență cardiacă maximă în timpul efortului de cel puțin 85% din valoarea prezisa, calculată după formula 220-vârsta (exprimată în ani). Dacă același lucru se întâmplă însă la un pacient cu capacitate de efort scăzută (VO_2max < 85% din valoarea prezisă), putem suspecta o cauză cardiovasculară pentru limitarea capacității de efort. De reținut este faptul că pacienții tratați cu betablocante, cu blocante de canale de calciu de tip Verapamil, Diltiazem, cu Ivabradina sau anumite antiaritmice (Amiodarona, Digoxin) pot avea un răspuns cronotrop inadecvat în timpul efortului fizic.

Indicii ale unei patologii cardiovasculare pot proveni și din evoluția tensiunii arteriale în timpul efortului. Hipertensiunea arterială necontrolată determină apariția în timpul efortului fizic a unei reacții presoare de tip hipertensiv (definită ca o creștere a tensiunii arteriale sistolice cu peste 20 mmHg per treaptă de efort sau prin atingerea unor valori tensionale maxime de peste 220 mmHg), cu creșterea semnificativă a postsarcinii ventriculului stâng și limitarea în consecință a capacității funcționale. Pe de alta parte, scăderea valorilor tensionale în timpul probei în ciuda creșterii intensității efortului este un semnal de alarmă, indică lipsa de adaptare a debitului cardiac la efort, apare de obicei la pacienții cu cardiomiopatii (dilatativa, hipertrofică obstructivă) sau valvulopatii severe(stenoză aortică, stenoză mitrală) și impune oprirea testului.

Monitorizarea continuă prin electrocardiogramă poate de asemenea identifica afecțiuni cardiace manifeste în timpul activității fizice. Este vorba atât despre modificările sugestive pentru ischemie miocardică (subdenivelare sau supradenivelare de cel puțin 1mm ale segmentului ST în cel puțin 2 derivații consecutive, cu excepția aVR), tulburări ale ritmului cardiac (extrasistole ventriculare sau supraventriculare frecvente, fibrilație atrială, tahicardie paroxistică supraventriculara, tahicardie ventriculară) sau tulburări de conducere (bloc atrioventricular de diverse grade sau blocuri de ramură).

Un parametru similar cu frecvența cardiacă maximă de efort, dar relevant pentru sistemul respirator de această dată este ventilația voluntară maximă pe minut (MVV). Dacă rezerva ventilatorie (VE/MVV) este mai mică de 15%, vom suspecta o cauză ventilatorie pentru reducerea capacității de efort.

Un alt indiciu pentru o posibilă boală pulmonară este scăderea în timpul efortului fizic a saturației periferice a O_2 cu cel puțin 4-5%, fenomen care nu este prezent la persoanele normale sau la cei cu insuficiență cardiacă.

În încheiere, redăm în tabelul 9.3, principalele modificări obiectivate prin testul de efort cardiopulmonar atunci când ne propunem să identificăm cauza limitării capacității de efort în cele mai comune situații patologice.

Tabel 9.3. Comparație între principalele modificări patologice obiectivate prin test de efort cardiopulmonar pentru cele mai comune categorii de afecțiuni

	Insuficiență cardiacă	Boală pulmonară	Hipertensiune pulmonară	Obezitate/ Decondiționare fizică
VO_2max	↓	↓	↓	↓
Prag anaerob (PA)	↓	↓	↓	N
FC max	N	↓	N/↓	N/↓
Rezerva ventilatorie (V_E/MVV)	N	↑	N	N
SpO_2	N	↓	↓	N
V_E/VCO_2 la momentul PA	↑	↑	↑	N

FC max = frecvența cardiacă maximă, SpO_2 = saturația periferică a oxigenului, ↓ = scăzut, ↑ = crescut, N = normal

BIBLIOGRAFIE

1. Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N Engl J Med. 2002; 346(11):793-801

2. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167(2):211-77

3. Chambers DJ, Wisely NA. Cardiopulmonary exercise testing-a beginner's guide to the nine-panel plot. BJA Educ. 2019; 19(5):158-164

4. Mezzani A. Cardiopulmonary Exercise Testing: Basics of Methodology and Measurements. Ann Am Thorac Soc. 2017; 14(Supplement_1):S3-S11

5. Palange P, Carlone S, Forte S, Galassetti P, Serra P. Cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of patients with ventilatory vs circulatory causes of reduced exercise tolerance. Chest. 1994; 105(4):1122-1126

6. Leclerc K. Cardiopulmonary exercise testing: A contemporary and versatile clinical tool. Cleve Clin J Med. 2017; 84(2):161-168

7. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. JACC Heart Fail. 2016; 4(8):607-616

8. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value?. J Am Coll Cardiol. 2017;70(13):1618-1636

9. Taylor C, Nichols S, Ingle L. A clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing 1: an introduction. Br J Hosp Med (Lond). 2015; 76(4):192-195

10. Nichols S, Taylor C, Ingle L. A clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing 2: test interpretation. Br J Hosp Med (Lond). 2015; 76(5):281-289

11. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2010; 122(2):191-225

12. Nusair S. Interpreting the Incremental Cardiopulmonary Exercise Test. Am J Cardiol. 2017; 119(3):497-500

10

ALERGIILE RESPIRATORII. TESTAREA CUTANATĂ LA ALERGENE

Diana Deleanu

Date generale

Definiție. Alergiile sunt afecțiuni cu un *mecanism de hipersesnsibilitate* față de un *antigen extern*. La modul general alergiile se pot produce prin toate cele patru tipuri de hipersensibilitate conform clasificării Gell-Coombs (tipul II – alergiile la medicamente; tipul III – alveolitele alergice extrinseci, tipul IV – dermatita atopică, dermatita de contact) [1].

O înțelegere restrânsă a alergiilor se referă doar la bolile produse prin *tipul I de hipersensibilitate*, în care *IgE specific* față de antigen, numit convențional *alergen*, determină un *proces inflamator*. Aceste boli se mai numesc *anafilactice* (forma cea mai severă este șocul anafilactic), *reaginice* (IgE au fost numite în anii 1920 – reagine), *imediate* (simptomele apar rapid, 5-30 minute după expunere). Exemple de boli alergice prin tipul I de hipersensibilitate sunt bolile respiratorii: rinită, astm bronșic alergic (asociate sau nu cu conjunctivită), alergiile alimentare mediate IgE, șocul anafilactic (la veninuri de insecte, medicamente etc – vezi cap. Șocul anafilactic). În continuare vom discuta doar despre acest tip de alergii.

Atopia reprezintă capacitatea de a sintetiza rapid și în cantitate mare mare IgE specific față de alergenii inhalatori din mediu: praf de casă, polenuri, mucegaiuri, animale de casă, insecte. Terenul atopic reprezintă prezența IgE specific în sânge sau în piele/mucoase fixat pe mastocite. Atopia nu reprezintă o boală, ci doar o modalitate de răspuns imun. Se consider ca aproximativ o tremie din populație este atopică (are IgE specifice prezente, dar nu are niciun fel de simptome la expunerea la alergenul respectiv!) [1].

Pentru alergii sunt necesari anumiți *factori genetici* (agregare familială, anumite gene cu mutații – alergiile sunt boli poligenice cu penetranță variabilă, influențate de expunerea la *factorii de mediu* – alergia este o afecțiune epigenetică).

Alergenii sunt antigeni (majoritatea sunt structuri polipeptide, foarte rar sunt resturi carbohidrat – de ex. alfa-gal). Convențional ei sunt notați după sursă (origine) cu numele latin al genului (primele 3 litere), numele latin al specie (o literă) urmate de o cifră/număr dat de ordinea cronologică în care a fost identificată structura acelui antigen: sursa principală de alergen din praful de casă o reprezintă acarienii (genul *Dermatofagoides: Der*), cu numeroase specii (peste 35), printre care pentru zona europeană este

pteronyssinus (p), cu mai mulți alergeni identificați (de la 1-23), deci Der p 1, Der p 2 etc.

Alergenii care determină sensibilizare și ulterior alergii sunt clasificați:

După modul de pătrundere în organism:

- Inhalatori (pe cale aeriană, pneumalergeni): de interior (praf de casă: genul Dermatophagoides, peri de animale – pisică, câine, hamster, insecte – gândacii de bucătărie) și de exterior (polenuri de iarbă, de arbori - mesteacăn; de buruieni – Artemisia, Ambrozia; mucegaiuri – Alternaria, Aspergillus, Cladosporium etc)
- Orală (alimentari, medicamente)
- Parenterali (medicamente, veninuri de insect)
- De contact (la nivelul cutanat sau al mucoaselor: metale, medicamente, uleuri de plante).

Alergenii pot fi majori (produc sensibilizarea la majoritatea indivizilor – peste 50%) (Der p1, Der p2, Der f1, Der f2 – pentru praful de casă) sau minori (produc sensibilizarea doar la un număr redus de indivizi) (Der f 11, Der f 13, Der f 14, Der f 32 and Der f Alt a 10).

Prezența sensibilizării se poate face prin:

- Evidențierea IgE specific: fie *in vivo* (testare cutanată prick), fie *in vitro* (dozarea serică) (vezi capitolul Testarea cutanată și dozarea IgE)
- Efectul produs de contactul cu alergenul (*in vivo*: testul de provocare: evaluat clinic, rino-manometric sau spirometric cu observarea simptomelor, măsurarea cantității de lacrimi, secreție nazală etc sau constatarea obstrucției nazale/bronșice)

Pentru afecțiunile alergice se pot folosi anumiți biomarkeri [2]:

- IgE total – nu are utilitate clinică mare, oferă valoare orientativă pentru alergie, dar este strict necesar pentru dozarea anti-corpilor monoclonali anti-IgE, atunci când această terapie se impune (astm bronșic alergic sever).
- Eozinofilia serică (periferică) sau locală (lavaj bronho-alveolar, sputa indusă) pentru confirmarea endotipului de astm bronșic tip T2, eozinofilic, utilă terapiei biologice anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) sau anti-receptor de IL-5 (benralizumab).
- Evaluarea unor markeri pentru activitatea eozinofilelor: ECP (seric, urinar sau EPX), IL-5 seric – au rol mai mult în cercetare
- Evaluarea unor markeri de inflamație: ICAM-1 (seric sau local) – tot rol în cercetare; este posibil ca în viitor să reprezinte ținte terapeutice (medicina personalizată).
- Și alte elemente implicate în mecanismul patogenetic pot fi utilizate ca markeri biologici, azi doar în cercetare (chitinase-like protein YKL-40, ILC2, Th17 markers, MPO în spută, etc.).

Testarea cutanată la alergene

Definiție. Testarea cutanată (TC) este o metodă in vivo pentru a pune în evidență sensibilizarea la un alergen.

Prin TC se pune în evidență prezența IgE specific fixat la nivelul mastocitului cutanat. Dacă este prezentă sensibilizarea unui individ, la TC se reproduce în miniatură o reacție alergică: eritem, edem și prurit [1,2].

Tehnici. TC se poate efectua fie prin înțepătură (prick), fie intradermic (idr) sau epicutanat (patch). Cel mai frecvent, pentru afecțiunile pulmonare se folosește metoda prick. TC prick (TCP) se face cu lanțete speciale ce nu permit pătrunderea în straturile profunde cutanate [1,2]. Lanțeta utilizată la TCP permite pătrunderea unei cantități foarte mici de alergen la nivelul pielii. Obligator TCP trebuie efectuat cu extracte alergenice și cu substanțe de control: negativ și pozitiv. Controlul negativ este de regulă o soluție de soluție salină (se preferă) sau o soluție de glicerină (solventul pentru extractele alergenice standardizate). La TCP, reacția cutanată la soluția control negativ este absentă sau cu un diametru al edemului sub 3 mm. Dacă diamtreul edemului la soluția control negativ este peste 3 mm, atunci se interpretează ca dermografism (reacție cutanată exacerbată, iar TCP este neinterpretabila: rezultate fals pozitive). La TCP cu control pozitiv se folosește soluție de histamină (se preferă) cu concentrația de 1 mg/ml sau soluție de codeină. Rezultatul la TCP la controlul pozitiv trebuie să fie cu un diametru de minim 6 mm. Dacă diametrul este mai mic de 6 mm, înseamnă că individul testat a folosit medicație cu efect de blocare a receptorilor H1 ai histaminei, cu cel puțin 3 zile anterior TC [1,2,3]. În această

situație, TC este neinterpretabilă oferind rezultate fals negative. În această situație se recomandă retestarea cu o pauză a medicației de minim 3-5 zile.

Alergenii utilizați la TC. Substanțele utilizate la TC pot fi, fie extracte alergenice standardizate (acestea sunt recomandate), fie substanțe naturale care sunt surse de alergeni (se folosesc mai mult pentru alergiile alimentare sau pentru testarea epicutanată). Alergenii folosiți la TC în afecțiunile pulmonare sunt alergenii inhalatori (pneumalergeni). TC cu alergeni inhalatori pune în evidență prezența terenului atopic (nu totdeauna evidențiază factorul etiologic al îmbolnăvirii respiratorii!). *Teren atopic* este evidențiat prin prezența în cantitate mare a IgE specific față de alergeni inhalatori (praf de casă, polenuri, animale, mucegaiuri, insecte). Se folosesc alergenii recomandați de Academia Europeană de Alergologie și Imunologie Clinică (EAACI) în trusa standard, dar numărul și tipul alergenului depinde de zona geografică din care provine/trăiește persoana care trebuie să fie testată (de ex. cobai, hamsteri dacă individul are aceste animale de companie). Trusa standard propusă de EAACI cuprinde alergenii (Tabel nr. 10.1) și recomandarea internațională este de a utiliza numai extractele standardizate individuale (nu mixturi) pentru alergenii inhalatori. Alergenii inhalatori sunt clasificați în alergeni de interior (praf de casă, animale de companie etc) și alergeni de exterior (polen, mucegaiuri). Se mai folosește împărțirea alergenilor în pereni (prezenți tot timpul anului) și sezonieri (polenuri, mucegaiuri), dar prin modificările climaterice globale, unii alergeni sezonieri au devenit pereni!

Interpretare. TCP se citește la 15-20 minute de la efectuarea sa. Se evaluează doar edemul din jurul înțepăturii pentru alergen, respectiv control: se citește cel mai mare diametru (există și formule care apreciază aria edemului; acestea sunt mai corecte, dar mai dificil de utilizat în practica curentă). Un TCP este pozitiv dacă diametrul depăște 3 mm, sau dacă reprezintă jumătate din diametrul controlului pozitiv. Valori ale diametrului edemului sub 3 mm sunt considerate negative. TCP pentru alergeni inhalatori sunt înalt specifice și sensibile (70-95%, respectiv 80-97%): valoarea predictivă pozitivă (VPP) variază și ajunge la 97-99%. Valoarea predictivă negativă (VPN) 90%-95%. VVP și VPN variază în funcție de alergen și de afecțiune (mai mare pentru acarieni, respectiv pentru rinită) [1,2,3,4,5].

Siguranță. TCP trebuie efectuată de personal instruit pentru această metodă: studii clinice au aratat că poate exista o variație mare de la un examinator la altul (în mare parte datorate lipsei de experiență) [6]. TCP trebuie efectută într-un serviciu cu posibilitatea asigurării tratamentului unor posibile efecte negative ale testării (de ex. reacții alergice severe de tipul șocului anafilactic). TCP sunt sigure, dar au fost raportate cazuri de anafilaxii severe în urma TCP (extrem de rar). Riscul pentru astfel de reacții crește la pacienții cu astm bronșic, mai ales la cei cu astm necontrolat. Alte efecte nedorite pot fi exacerbarea astmatică. Efectele adverse apar în primele 30 minute după testare și trebuie rezolvate medicamentos (adrenalina/epinefrina, bronhodilatatoare, oxigen, reumplere vasculară în funcție de situație). Atunci când nu pot fi efectuate TCP în siguranță, ele pot fi înlocuite cu evaluarea serologică a IgE specific (valori de sensibilitate și specificitate aproximativ egale; totuși TCP ar fi mai specifică). Acestea însă durează pentru obținerea rezultatelor câteva zile și sunt dependente de laboratoare performante (dozări chemiluminescențe, radioizotopice etc.). Valoarea IgE specifice este mult mai mare.

Indicații și contraindicații. TCP este o metodă sigură, reproductibilă, rapidă și relativ ieftină. Se utilizează pentru diagnosticul alergiilor, fie respiratorii (rinită, astm bronșic), fie cu alte localizări (de ex. alimentară, cutanată, conjunctivală etc). Se folosește de la naștere până la vârstă înaintată. Se mai utilizează pentru screeningul terenului atopic (există un risc de a dezvolat boli alergice). Această metodă pune în evidența mecanismul de hipersesnsibilitate mediat prin IgE specific. TCP se face în anumite condiții [1,2,3]:

- persoana testată trebuie să prezinte un tegument sănătos (fără leziuni cutanate - prezența lor face TCP neinterpretabil)
- persoana testată nu trebuie să utilizeze medicație ce blochează receptorii H1 ai histaminei (tabel 10.2).

Tabel 10.1. Alergenii inhalatori din trusa standard (recomandați de EAACI) [1]

Grupa de alergeni	Soluțiile utilizate
Control	Dihidrochlorid de Histamina 0,1% (control pozitiv) NaCl 0,9% (control negativ)
Polenuri	***Copaci***: Alun (*Corylus avellana*) Arin (*Alnus incana*) Mesteacăn (*Betula alba*) Paltin (*Platanus vulgaris*) Chiparos (*Cupressus sempervirens*) Măslin (*Olea europaea*) ***Iarbă mixt***: Firul ierbii (*Poa pratensis*), Clopoței (*Dactilis glomerata*), Iarba drumului (*Lolium perenne*), Timoftică (*Phleum pratense*), Păiș (*Festuca pratensis*), Floare de pai (*Helictotrichon pretense*) ***Buruieni***: Pelin (*Artemisia vulgaris*) Ambrozie (*Ambrosia artemisiifolia*) Parietaria (*Parietaria*)
Mucegaiuri	Alternaria (*Alternaria alternata*) (tenuis) Cladosporium (*Cladosporium herbarum*) Aspergillus (*Aspergillus fumigatus*)
Animale	Pisică Câine
Acarieni	*Dermatophagoides pteronyssinus* *Dermatophagoides farinae*
Insecte	Gândacii de bucătărie (*Blatella germanica*)

Tabel 10.2. Medicația contraindicată cu minim 3 zile anterior TCP

Clasa de medicamente	Exemple de reprezentanți
Antihistaminice H1	Ketotifen, Cetirizine, Levocetirizina, Loratadine, Desloratadina, Rupatadina, Bilastina
Glucocorticosteroizi	Topici (în zona testată): mometazonă, clobetasol Sistemici: Prednisolon
Inhibitorii calcineurinei topici	Tacrolimus, Pimecrolimus
Medicație sistemică, biologică	Omalizumab
Antidepresive	Doxepina, Desipramina, Citalopram, Fluoxetin, Sertralin

Tendințe viitoare sunt legate de utilizarea alergenilor recombinanți pentru TC. Utilizarea lor va crește specificitatea și sensibilitatea TC [1,2,3].

Mesaj de luat acasă. Testarea cutanată prick este o metodă sigură, rapidă, ieftină, specifică și sensibilă pentru diagnosticul bolilor alergice respiartorii (rinită, astm bronșic).

Evaluarea terenului atopic *in vitro* (IgE specifice serologice)

Există situații în care testarea cutanată nu poate fi efectuată: lipsa personalului/dotării calificate, utilizare de medicație ce blochează receptorii H1 ai histaminei (antihistaminice H1, antidepresive, anxiolitice etc.), tegumente afectate (erupții urticariene, eczeme etc.), frica pacientului (mai ales la copii), etc. În aceste situații se poate recurge la *dozarea serologică a IgE specifice*. Nivelele IgE specifice sunt foarte mici (ng/ml), încât se folosesc tehnici cu sensibilitate mare pentru a pune în evidență nivelul anticorpilor față de alergeni. Tehnicile utilizate sunt fie *cantitative* (cele mai bune), fie doar *calitative/semicalitative* (care oferă informația doar despre existență în serul pacientului a acestor IgEspecifice, fără a putea măsura exact nivelul lor) [7].

Pentru afecțiunile respiratorii alergice (rinită, astm bronșic) sunt utile IgE specifice pentru alergenii inhalatori (aeroalergeni/pneumalergeni), care pătrund în organism pe cale aeriană, în cursul respirației. Se evaluează aceeași alergeni ca și la testatrea cutanată: acarieni, polenuri, mucegaiuri, animale, insecte. Evaluarea IgE specifice pentru mucegaiuri poate fi utilă și pentru aspergiloză pulmonaă sau unele aleveolite alergice extrinseci.

Deși valoarea diagnostică a IgE totale este nesemnificativă, ea poate orienta către afecțiunile alergice, atunci când este crescută peste 300 kU/l (are o specificitate mai mare, peste 80% pentru prezența unei boli alergice), dar IgE total în limite normale nu exclude o alergie. În plus nu oferă informații legate de alergenul sensibilizant. IgE a fost descoperit la sfârșitul anilor 1960, el poate crește și în parazitoze (de ex. sindrom Loffler), sindromul hiper-IgE (sindromul Job), infecția cu *Mycobacterium*, HIV etc. [8].

Evaluarea IgE specifice este necesară pentru pacienții cu simptomatologie respiratorie. Valori peste 0,35 kU/l confirmă sensibilizarea, dar ele trebuie corelate cu simptomatologia pacientului și cu testele de provocare la alergen. Dozarea poate fi încadrată, în funcție de valoarea IgE specifice în mai multe clase: clasa 0 (valori normale sub 0,35 kU/l – nu există sensibilizare) și alte 6 clase (*clasa 1*: valori între 0,36-0,69 kU/l – valori foarte mici, nesemnificative de regulă; *clasa 2*: 0,70-0,3,49 – valori moderat crescute, probabile pentru sensibilizare semnificativă clinic; *clasa 3*: 3,50-17,49 – creșteri mari, sensibilizare clinic semnificativă; *clasa 4*: 17,50-49,99; *clasa 5*: 50-100; *clasa 6*: > 100 kU/l; în clasele 4-6 sensibilizarea se poate înalt corela cu afecțiunea alergică). Valoarea diagnostică a IgE specifice este apropiată celor confirmate prin testarea cutanată ca specificitate și sensibilitate, deși mulți autori au documentat superioritatea specificității cutanate. Metodele de dozare sunt imuno-alergosorbent (ELISA), radio-alergo-sorbent (RAST), fluorescent- imuno-enzimatice (FEIA) sau chemi-iluminescență (prețuri crescute datorită tehnicilor performante). Pentru bolile respiratorii sunt necesare mult mai rar dozarea IgE specifice față de alimente (de ex. crize de astm induse de expunerea la pește, inclusiv vapori) sau evaluarea moleculară a IgE specifice (identificarea IgE specifice față de alergenii recombinanți) (metodele imuno-fază solidă cu chip de alergeni – ISAC sau ALEX) necesare diagnosticului rezolvat prin component (CRD). Sistemele micro-ray se utilizează la cei cu patologie alergică respiratorie și care prezintă reacții încrucișate cu alimentele, de exemplu legumele/fructele/condimentele (sindromul oral, care se numește azi sindromul polen-fructe-legume).

BIBLIOGRAFIE

1. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, et al. The skin prick test – European standards. Clinical and Translational Allergy 2013;3:1-10
2. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, e t al Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. Allergy. 2012;67:18-24. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x
3. Frati F, Incorvaia C, Cavaliere C, et al. The skin prick test. J Biol Regul Homeost Agents. 2018;32(Suppl. 1):19-24
4. Visitsunthorn N, Visitsunthorn K, Aulla S, et al. Comparison of different local and imported histamine concentrations used as a skin prick test positive control. Asian Pac J Allergy Immunol 2016;34:295-299 DOI: 10.12932/AP0737
5. Van Kampen V, de Blay F, Folletti I, al. EAACI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. Allergy 2013;68: 580-584. DOI: 10.1111/all.12120
6. Vohlonen I, Terho EO, Koivikko A, et al. Reproducibility of the skin prick test. Allergy. 1989;44:525-31. doi: 10.1111/j.1398-9995.1989.tb04196.x
7. Platts-Mills TAE, Schuyler AJ, Erwin EA, et al. IgE in the diagnosis and treatment of allergic disease. J Allergy Clin Immunol. 2016;137:1662-1670 doi:10.1016/j.jaci.2016.04.010
8. Rantala A, Jaakkola J.J.K., Jaakkola M.S. Respiratory Infections in Adults with Atopic Disease and IgE Antibodies to Common Aeroallergens. PLoS ONE 8: e68582. doi:10.1371/journal.pone.0068582

11

BRONHOSCOPIA DIAGNOSTICĂ ȘI TEHNICILE CONEXE

Mărioara Șimon, Antonia Hărănguș (Țenț), Ioan Șimon

Bronhoscopia

Examenul endoscopic al căilor aeriene subglotice este una dintre investigațiile diagnostice fundamentale în patologia bronhopulmonară, in special pentru diagnosticul cancerului pulmonar.

Bronhoscopia este o metodă de explorare a arborelui traheobronșic.

- Completând examenul clinic și imagistic aduce un aport informațional imediat și esențial pentru diagnosticul pneumologic, informații inaccesibile procedurilor indirecte.
- Vizualizează și redă semiologia endoscopică a arborelui traheobronșic.
- Precizează caracterele mucoasei și secretiilor, modificările de relief, statică, calibru, direcție și motilitate a bronșiilor.

Istoric. Prima bronhoscopie a fost efectuată în Germania în 1897 de Killian, care a investigat traheea și bronșiile primitive utilizând un tub rigid. Bronhoscopul rigid rămâne singurul tip de instrument pentru evaluarea căilor respiratorii până aproape de anul 1970. Introducerea bronhoscopiei flexibile (fibrobronhoscopiei) în clinică de Ikeda în anul 1968 crește potențialul diagnostic și terapeutic al metodei.

Indicațiile diagnostice *ale endoscopiei flexibile* sunt pentru:

- *Evaluarea unei pneumonii sau a unui infiltrat pulmonar de etiologie* necunoscută, prin obținerea de probe microbiologice cu ajutorul aspiratului bronșic și al lavajului bronhoalveolar (BAL)
- *Atelectazie persistentă* de etiologie necunoscută
- *Evaluarea nodulilor sau formațiuni tumorale localizate central*, unde poate fi utilizată și ecobronhoscopie cu puncție aspirativă transbronșică (EBUS-TBNA)
- *Evaluare noduli sau formațiuni tumorale periferice* prin utilizarea unui bronhoscop ultrasubțire sau EBUS radial
- *Evaluarea adenopatii sau mase mediastinale*, prin EBUS-TBNA
- *Hemoptizii* - în hemoptiziile ușoare și moderate bronhoscopia flexibilă poate fi folosită pentru oprirea hemoragiei cu ajutorul coagulării prin plasmă argon, cu laser, sau tamponadă cu balon. Bronhoscopia rigidă poate fi indicată în controlarea hemoptiziilor masive
- *Suspiciunea de obstrucție de căi aeriene inferioare*

- *Evaluarea pacientului cu stridor* când se pot evidenția leziunile corzilor vocale sau stenoza traheală
- *Traheobronhomalacie*
- *Suspiciunea de reject a transplantului pulmonar* – bronhoscopia cu BAL și biopsii sunt efectuate pentru determinarea severității rejecției și pentru a exclude infecțiile cu microorganisme oportuniste
- *Evaluarea leziunilor provocate de inhalarea compușilor toxici sau cele determinate de arsuri*
- *Traumă toracică* – se pot localiza lacerațiile de căi aeriene
- *Tuse de etiologie necunoscută*
- *Evaluarea fistulei traheo-esofagiană* – administrarea de albastru de metilen la nivelul esofagului poate ajuta la evidențierea mai ușoară a acestora
- *Evaluarea fistulelor bronhopleurale* apărute post-lobectomie sau post-pneumotomie
- *Evaluarea leziunilor precanceroase* prin bronhoscopie cu autofluorescență sau cu filtru îngust (Narrow Band Imaging – NBI)
- Bronhoscopia cu microscopie confocală laser – endomicroscopia confocală laser utilizează o miniprobă de 1.4 mm ce este introducă prin bonhoscop ce poate vizualiza ultrastructura bronșiilor și a alveolelor [1].

Indicațiile terapeutice *ale endoscopiei flexibile* sunt următoarele:

- *Îndepărtarea de mucus impactat*
- *Îndepărtarea de corp străin*
- *Plasarea unui tub endotraheal*, efectuată sub sedare de obicei
- *Coagulare prin laser sau plasma argon*
- *Terapie fotodinamică*
- *Electrocoagulare*
- *Crioterapie*, prin utilizarea unui vârf metalic prin care se cateterizează azotul lichid sau utilizarea de spray cu azot lichid
- *Dilatare cu balon*
- *Plasare de cateter de brahiterapie*
- *Stentare traheobronșică*
- *Termoplastie bronșică* – această procedură poate fi utilizată la pacienții cu astm sever și presupune ameliorarea bronhospasmului prin slăbirea musculaturii netede bronșice. Un cateter special intră în contact direct cu pereții bronșici după care se aplică energia termică [2]
- Pl*asarea de catetere pentru drenajul abceselor parenchimului pulmonar sau administrarea de antibiotice*
- *Tratamentul fistulelor bronhopleurale*, prin plasarea de valve unidirecționale sau de geluri sintetice.

Contraindicațiile bronhoscopiei

- *Pacienții la risc de decompensare a bolii cardiace sau pulmonare*: hipoxemie severă, ischemie miocardică recentă, insuficiență cardiacă severă, hipo- sau hipertensiune arterială semnificativă, aritmiile cardiace severe:
  - *Hipoxemia* - se contraindică efectuarea bronhoscopiei la o presiune parțială a oxigenului sub 60 mmHg sau saturația hemoglobinei sub 90% în timp ce pacientului i se administrează oxigen cu o concentrație de peste 60% [3]
  - *Hipertensiune pulmonară severă* - nu există o valoare cut-off stabilită, dar în general se evită efectuarea bronhoscopiei la pacienții cu hipertensiune pulmonară netratată datorită riscului crescut de hemoragie și decompensare hemodinamică [4]
  - *Bronhospasm sever* – pre-medicația cu bronhodilatator poate scădea riscul de bronhospasm sau hipoxie. Se recomandă evitarea biopsiei transbronșice la pacienții cu emfizem bulos datorită riscului crescut de pneumotorax. Se recomnadă temporizarea bronhoscopiei pentru pacienții ce au avut o criză de astm sau exarcerbare BPOC în ultimele 6 săptămâni, dacă nu sunt cazuri de urgență. Suplimentarea cu oxigen trebuie evitată la pacienții cu o presiune parțială crescută a dioxidului de carbon [5,6]
  - *Ischemie miocardică* - se recomandă temporizarea bronhoscopiei la 6 săptămâni după un infarct miocardic sau după un episod de angina instabilă, dar nu trebuie evitată în situații de urgentă (hemoptizii masive) sau alte situații majore (evaluare pre-transplant) [7].
- *Pacienții cu risc hemoragic*:
  - *Utilizarea de anticoagulante/coagulopatie* – biopsia, TBNA sau aspirarea prin ac ar

trebui evitate la pacienții ce au luat medicație antiplachetară în ultimele 4-5 zile sau dacă li s-a administrat heparină cu greutate moleculară mică în ultimele 12 ore, sau au o valoare a trombocitelor sub 50.000/mm^3, o valoare a INR-ului mai mare de 1.3, sau PTT-ul mai mare de 1.5 ori față de valoarea normală. Chimioterapia prin sunitinib sau bevacizumab poate crește riscul de sângerare. Se recomandă astfel oprirea anticoagulantelor de generație veche cu 3-5 zile înainte de bronhoscopie, și a clopidogrelului cu 5-7 zile înainte [8-11]

– *Boala cronică renală* – bronhoscopia poate fi efectuată în siguranță la acești pacienți dacă se efectuează screening-ul pentru tulburări de coagulare. Administrarea de desmopresină cu 30 minute înainte de bronhoscopie la pacienții cu o valoarea a ureei serice peste 30 mg/dL sau a creatininei peste 2 mg/dL determină scăderea riscului de sângerare. Sedarea este tolerată mai greu de către această categorie de pacienți, dar utilizarea de petidină sau hidroxizină ca și sedativ nu pare a accentua insuficiența respiratorie [12,13].

- *Populații speciale*:

– *Creșterea presiunii intracraniene* – deoarece în timpul procedurii aceasta crește, la pacienții cu o astfel de afectare se recomandă utilizarea sedării prin propofol sau anestezia generală [14]

– *Ventilația mecanică* – bronhoscopia cu BAL se poate efectua la pacienții cu aflați sub ventilație mecanică (chiar și la FiO_2 100% și PEEP > 10). Biopsiile endobronșice sau transbronșice pot crește însă riscul de complicații [15]

– *Mase mediastinale anterioare* – acestea pot determina compresia căii aeriene și blocarea acesteia în timpul sedării. Astfel la acești pacienți se prefecră efectuarea bronhoscopiei în poziție șezut cu sedare topică sau anestezie regională (bloc de nerv glosofaringian) [16]

– *Gravide* – la aceste paciente se observă scăderea volumului rezidual și a volumului expirator de reservă, iar medicația pentru sedare poate avea efect advers asupra fătului. Se preferă temporizarea bronhoscopiei până după naștere sau măcar 28 de săptămâni post-partum. În cazuril de de necesitate crescută din timpul sarcinii, se indică efectuarea bronhoscopiei în ala de operație sub anestezie și monitorizarea continuă fetală, cu plasarea pacientei în decubit lateral stâng [17]

– *Pacienții vârstnici* – riscul cel mai mare la aceti pacienți îl prezintă supra-sedarea [18]

– *Necesitatea profilaxiei antibiotice* – nu se cunoaște exact utilitatea profilaxiei antibiotice pentru bronhoscopie la pacienții ce au necesară profilaxia pentru alte proceduri. Se poate recomanda antibioterapia profilactică la pacienții cu splenectomie, valve cardiace mecanice, sau la cei cu istoric de endocardită [19].

– *Morbiditatea și mortalitatea asociată bronhoscopiei* este scăzută. Incidența complicațiilor este redusă, complicații majore la 0,08%. Hemoragii importante postbronhoscopie cu biopsie (>25 ml) sunt citate în 0,6-5,4% din cazuri.

Tehnici endoscopice conexe

Fibroscopia evidențiază aspecte macroscopice de proces proliferativ (fig. 11.1).

Semne directe de proces proliferativ:

- *Stenoze și obstrucții*:
  - tumori vegetante
  - tumori infiltrative
- *Anomalii ale pintenelui traheal*:
  - lărgire (adenopatie subcarinară)
  - infiltrație
  - invazie tumorală
- *Modificări de mobilitate bronșică*
- *Modificări ale secreției bronșice*
  - hipersecreție
  - hemoragie

Țesutul rămane „problema" premergătoare alegerii terapiei în cancerul pulmonar.

Biopsia bronhoscopică asigură prelevarea de țesut din tumorile endobronșice. Principalul dezavantaj al tehnicii de biopsiere cu pensa este *cantitatea mică* de țesut obținută (determinată de

Fig.11.1. Aspecte endoscopice macroscopice în neoplasmul bronhopulmonar

mărimea pensei). De asemenea, *artefactele de strivire* afectează calitatea rezultatului histopatologic. Liam et all. a stabilit urmatoarele valori ale ratei de diagnostic pentru pacienții cu tumori endobronhiale vizibile: Biopsie bronhoscopică - 77,5%, brosaj - 53,7%, aspirat bronsic - 28.3%. Chiar dacă există mai multe tehnici de recoltare (biopsie, puncție, brosaj, lavaj) procentul de obținere a unui diagnostic este doar de 80% [20].

Biopsia pulmonară transbronșică (*TBLB Transbronchial lung biopsy*) este o tehnică endoscopică asociată fibrobronhoscopiei, o alternativă atractivă la biopsia pulmonară deschisă, pentru pacienții cu boli pulmonare interstițiale difuze sau opacități nodulare localizate dincolo de vizualizarea endoscopică directă. Constă în prelevarea de țesut pulmonar cu ajutorul unor pense de biopsie prin intermediul fibroscopului însub control fluoroscopic.

Indicațiile TBLB

a) Bolile interstițiale difuze sau localizate:

- Boli infecțioase(când BAL este negativ)
- Boli interstițiale difuze- Infiltrate pulmonare :
- Sarcoidoza
- Proteinoza alveolară
- Limfangită carcinomatoasă
- Pneumoconioza
- Carcinom bronșioloalveolar
- Limfom
- Pneumonie de hipersensibilizare
- Carcinomatoză

b) Opacitățile periferice (situate dincolo de vizualizarea directă endoscopică)

Complicații

- Pneumotorax 1-4%
- Hemoragii 1,2-40%
- Sângerari > 50 ML 1-2%, cresc în uremie și la pacienții imunocompromiși
- Deces 0,04-0,12% [21]

Criotehnicile sunt metode noi în arsenalul diagnostic al tumorilor bronșice benigne și maligne și în terapia endoscopică a tumorilor bronșice. Se bazează pe efectul Joule-Thomson în care un gaz datorită scăderii bruște de presiune crează o temperature joasă la vârful probei și permite recoltarea de țesut patologic printr-un ciclu de îngheț/dezgheț (fig. 11.2).

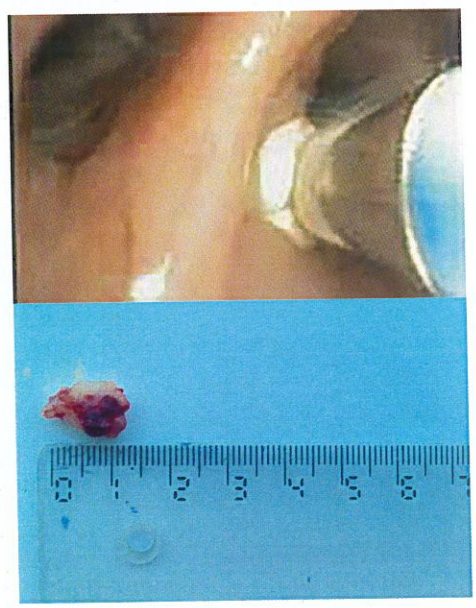


Fig.11.2. Sonda de criobiopsie și fragment tumoral recoltat prin criobiopsie [Colecția proprie]

Aplicațiile criobiopsiei și crioterapiei în patologia pulmonară sunt următoarele:

- Biopsia leziunilor endobronșice vegetante neoplazice
- Biopsia infiltrației neoplazice de mucoasă, a leziunilor „plate" greu abordabile prin biopsia cu pensa – *biopsii tangențiale*
- Biopsia leziunilor benigne endobronșice
- Biopsii transbronșice în pneumopatii interstițiale difuze fibrozante și tumori pulmonare periferice
- Crioterapia și criorecanalizare în cancerul bronhopulmonar.

Avantajele criobiopsiei sunt

- Crește randamentul diagnostic de la 70-80 % la 90-95% comparativ cu biopsia bronșică clasică cu pensa.
- Reduce timpul de lucru
- Scade complicațiile, nu lasă cicatrici
- Nu produce durere
- Utilizarea crioprobei facilitează abordarea leziunilor tangente la bronhoscop și probă. Leziunile plate sunt dificil de biopsat cu ajutorul pensei de biopsie [22]
- Randament bun indiferent de structura biopsată: solid sau mucos
- Utilizarea criobiopsiei permite obținerea de țesut bine conservat, calitativ superior spre deosebire de biopsia obișnuită obținută prin fibroscop.

Studii recente arată că criobiopsia produce mai puține artefacte de zdrobire decât biopsia tradițională.

- Fragmentele bioptice sunt mult mai mari.
- Poate fi folosită atât pe bronhoscop flexibil cât și pe rigid,în anestezie locală,sedare moderată sau în anestezie generală.
- Costul este mult mai redus comparativ cu alte aplicații.

Indicațiile crioterapiei:

- este o terapie paliativă pentru obstrucțiile de căi aeriene datorită tumorilor maligne,la pacienții la care este contraindicată rezecția chirurgicală datorită funcției respiratorii sau poziției față de pintenele tracheal.
- nu este indicată în compresiuni extrinseci
- obstrucții de căi aeriene prin tumori benigne, leziuni endobronșice carcinom microinvaziv, hemoptizii
- crioadeziunea poate fi folosită pentru extragerea corpilor străini,mulajelor mucoase sau cheaguri de sange.
- crioproba îngheață materialul țintă care poate fi extras prin bronhoscop rigid sau odată cu fibroscopul.

Pentru ghidarea și controlul vizual al manoperei am avea nevoie de un fluoroscop, dar trăim cu speranța să-l primim într-un viitor apropiat.

Criobiopsia este o metodă sigură, cu mortalitate și complicații mai reduse comparativ cu biopsia pulmonară chirurgicală în diagnosticul pneumopatiilor interstițiale fibrozante și ar trebui considerată ca primă abordare pentru obținerea de țesut pulmonar în FID la cazuri atent selecționate.

Criobiopsia este o metodă sigură, ieftină pentru biopsia leziunilor vegetante și biopsii tangențiale cu obținerea de specimene mari, cu o rată crescută de diagnostic [22,23].

EBUS (ECOBRONHOSCOPIA). Cancerul bronhopulmonar rămâne una din problemele majore de sănătate publică în lume și una dintre principalele cauze de deces. Diagnosticul precoce în cancerul bronhopulmonar înseamnă tratament precoce, un factor major de prognostic al pacienților. Supraviețuirea în cancerul bronhopulmonar, la 5 ani variază în funcție de stadiul bolii, fiind de 61% în stadiul IA și de 1% în stadiul IV [24]. Stadializarea corectă a cancerului bronhopulmonar joacă un rol important în managementul acestor cazuri, deoarece orientează conduita terapeutică: chirurgicală radicală, chimioterapie sau radioterapie. Invazia ganglionilor mediastinali este prezentă la 26% din cazurile de cancer bronhopulmonar nou diagnosticate și reprezintă unul din factorii majori de prognostic,marcând limita între stadiul IIIA și IIIB, adică limita între cazurile operabile și inoperabile de NBP [24,25,26].

CT și PET- CT-ul au fost și continuă să fie principalele metode imagistice de diagnostic și stadializare a NBP, dar ele nu oferă o confirmare histopatologică, indispensabilă pentru tratament.

EBUS (ecobronhoscopia) este o metodă minim invazivă pentru diagnosticul și stadializarea

pacienților cu NBP, introdusă în practica pneumologică de mai bine de un deceniu, acum disponibilă și în țara noastră. Această tehnică combină avantajele bronhoscopiei și ecografiei în ceea ce privește diagnosticul, permitând vizualizarea structurilor exobronșice, inclusiv a structurilor vasculare cu ajutorul funcției doppler.

Dacă până acum bronhoscopia era limitată la evaluarea interiorului căilor aeriene, permițând diagnosticul tumorilor endobronșice introducerea ecobronhoscopiei EBUS a permis abordarea structurilor adiacente căilor aeriene, adică a tumorilor exobronșice și a ganglionilor mediastinali. EBUS permite realizarea în timp real a punctiei ganglionilor mediastinali și hilari de dimensiuni crescute prin puncție transbronșică aspirativă cu ac fin -transbronchial needle aspiration-TBNA contribuind astfel la diagnosticul tumorilor exobronșice și la abordarea ganglionilor mediastinali și hilari pentru diagnosticul și stadializarea NBP.

Există 2 tipuri de EBUS, radial și liniar (convex). Amândouă tipurile de ecoendoscop au un procesor și un transductor. Transductorul emite și recepționează ultrasunete. Procesorul prelucrează aceste ultrasunete, iar în funcție de densitatea țesuturilor se formează imaginea ecografică.

a. EBUS radial. Sonda radială miniaturală miniproba – este introdusă prin canalul bronhoscopului sau pe un cateter (guide sheath) și permite o imagine de 360 de grade in timp real a structurilor adiacente din jurul bronșiei. Sonda vizualizează leziunea apoi se retrage, dar pe loc se păstrează teaca acesteia, ce permite introducerea pensei de biopsie pentru recoltarea de material tisular [27]. Radial EBUS permite abordarea si biopsia tumorilor periferice care sunt in contact cu bronșia (fig. 11.3)

b. EBUS liniar. Sonda convexă, liniară – este încorporată în vârful bronhoscopului și permite recoltarea de țesut tumoral în timp real.prin puncție cu ac fin. Diametrul bronhoscopului este de 6,9 mm, canalul de lucru de 2 mm, unghiul de vizualizare este de 30 grade sau 50 grade. Căile aeriene sunt pline cu aer ceea ce poate produce o serie de artefacte. Pentru a le evita se utilizează un balon, care se umple cu apă realizându-se un bun contact cu peretele bronșic și un mediu propice pentru transmiterea ultrasunetelor , o „fereastră ecografică" ce permite vizualizarea tumorilor aflate în afara peretelui bronșic (fig. 11.3. cazuistică proprie). Frecvența ultrasunetelor variază între 5-20 MHz, frecvența de 7,5 fiind cel mai frecvent utilizată pentru că permite o penetrare tisulară mai bună, dar cu prețul unei rezoluții ușor reduse. O bronhoscopie standard se impune a fi realizată înaintea ecobronhoscopiei, pentru completa inspecție a arborelui bronșic [28,29,30].

EBUS se poate practica în anestezie locală cu sedare conștientă sau în anestezie generală (JET ventilation) pe mască laringiană, pe sondă de intubație sau pe bronhoscop rigid. În timp real se efectuează

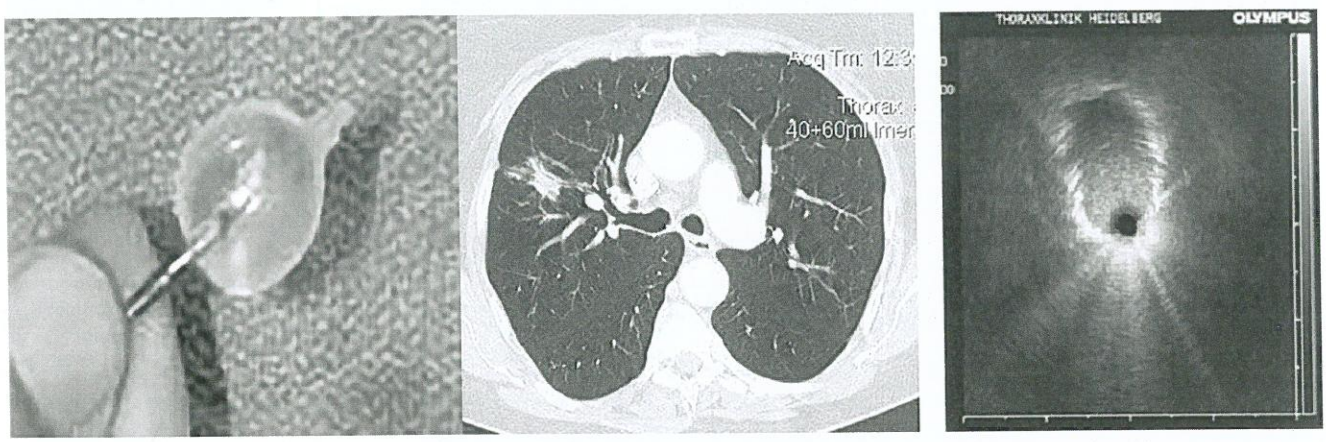


Fig.11.3. EBUS radial: sonda și imaginea ecografică (cazuistică proprie)

TBNA. Din materialul extras se selectează un număr de lame care se vor colora rapid, prin metoda Diff-Quick. Prin utilizare ROSE se obține confirmarea prezenței celulelor tumorale sau absența acestora (fig. 11.4). De asemenea ROSE poate confirma localizarea ganglionară prin evaluarea celularității (un frotiu ce prezintă peste 30% limfocite este considerat sugestiv pentru localizarea la nivel limfoganglionar). De asemenea prin evaluarea celularității ROSE poate permite obținerea de eșantioane tisulare adecvate pentru efectuarea studiilor genetice. Specimenele tisulare obținute pot fi întinse direct pe lamă și colorate sau pot fi incluse într-un bloc de parafină, permitând efectuarea de studii complemenetare, precum imunohistochimia.

Indicațiile EBUS

- Stadializarea pacienților cu cancer pulmonar (pot fi abordate și puncționate stațiile ganglionare [28].
- Diagnosticul adenopatiilor hilare sau mediastinale de etiologie necunoscută vizibile la computer tomografia toracică (CT) sau PET-CT [29]
- Diagnosticul tumorilor mediastinale în contact cu peretele tracheal și bronșic, dar sunt exobronșice (limfoame, tumori mediastinopulmonare)
- Tumori periferice in contact cu bronșia prin radial EBUS [30]

În stadializare se începe examinarea și puncția de la ganglionii mediastinali controlaterali N3, apoi N2 și N1.

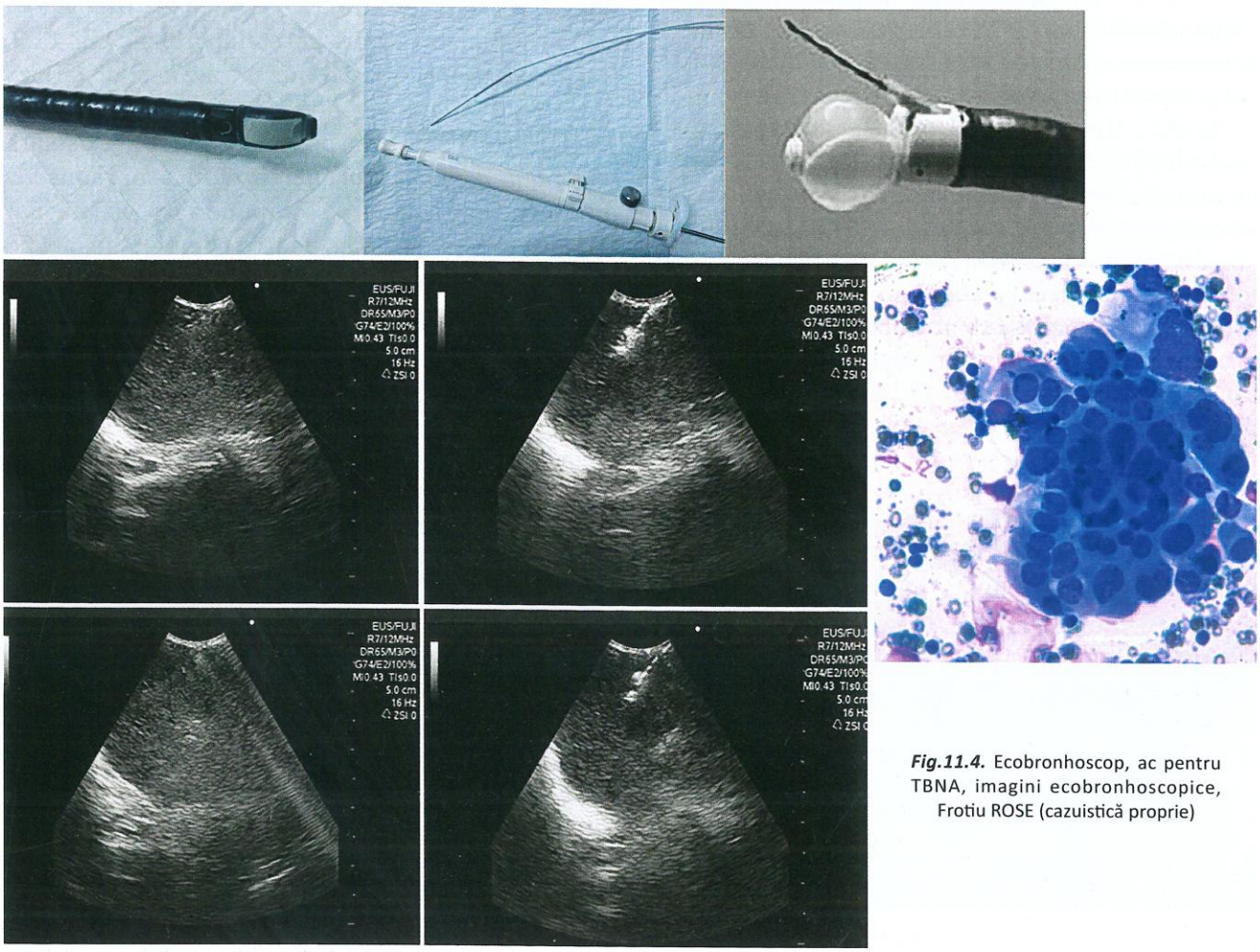


Fig.11.4. Ecobronhoscop, ac pentru TBNA, imagini ecobronhoscopice, Frotiu ROSE (cazuistică proprie)

Ecobronhoscopia introdusă ca metodă în diagnosticul și stadializarea NBP în ultimul deceniu este o metodă simplă, reproductibilă, ieftină, cu raport cost/beneficiu crescut. Randamentul diagnostic mare al EBUS-TBNA face din această metodă prima opțiune ce trebuie oferită pacienților cu NBP pentru diagnostic și stadializare înaintea chirurgiei.

Lavajul bronsioloalveolar (BAL). Metodă de explorare a plămânului profund, simplă, reproductibilă, ce permite recoltarea de celule libere prezente în spatiile aeriene periferice, agenti infectioși și particule minerale prezente în lumenul alveolar

- Element de *orientare diagnostică* etiologică în pneumopatii interstitiale difuze fibrozante, infiltrate alveolare, interstițiale, imunodepresii cu infiltrate pulmonare, expuneri profesionale la pulberi, carcinomatoză.
- Element de ***certitudine diagnostică*** în histiocitoza X, proteinoza alveolară, hemosideroză, azbestoză, carcinom bronșioalveolar
- Element de supraveghere evolutivă și/sau terapeutică
- Valoare prognostică [31,32] (tabel 11.1).

Contraindicații BAL

- infiltrat pulmonar extins (> 50% din suprafața pulmonară totală)
- hipoxemie (PaO_2 < 60 mmHg), hipercapnie ($PaCO_2$ > 50 mmHg), SaO_2 < 90%
- hiperreactivitate bronșică severă
- disfuncție ventilatorie obstructivă (FEV1 < 35% sau < 1000 ml), emfizem pulmonar
- tulburări de coagulare semnificative (timpul de protrombină < 30% sau trombocite < 60.000/ml)
- Afecțiuni cardiace: infarct miocardic recent, angor instabil, insuficiență cardiacă.
- Valorile normale ale constituenților celulari în BAL la fumători și nefumători se regăsesc în tabel 11.2.

Modificările nespecifice, patologice ale constituenților celulari în diferite afecțiuni sunt enumerate în tabel 11.3.

În unele afecțiuni BAL poate avea rol diagnostic de certitudine prin modificările patognomonice enunțate în tabel 11.4.

Tehnici endoscopice recente

1. Electromagnetic navigation – Bronhoscopie cu navigația electromagnetică

Tabel 11.1. Indicațiile BAL

	Infecții pulmonare la imunodeprimați	**Afecțiuni pulmonare noninfecțioase**
Analiza BAL este diagnostică	1. Pneumocystis jiroveci 2. Toxoplasma gondi 3. Strongiloides stercoralis 4. Legionella pneumophila 5. Histoplasma capsulatum 6. Mycobacterium tubeculosis 7. Mycoplasma pneumoniae 8. Respiratory syncytial virus	1. Proteinoza alveolară 3. Carcinomatoza pulmonară 4. Histiocitoza X
Analiza BAL contribuie la diagnostic	1. Herpes simplex virus 2. CMV 3. Bacterii 4. Aspergillus fumigatus 5. Candida albicans 6. Cryptococus neofarmans 7. Micobacterii atipice	1. Hemoragia alveolară 2. Pneumonia eozinofilică 3. Alveolita alergică extrinsecă 4. Pneumonita indusă medicamentos 5. Pneumoconiozele -(Asbestoza,Silicoza, Berilioza) 6. Sarcoidoza 7. Pneumonia criptogenică în organizare (COP)
Analiza BAL contribuie la management		1. Fibroza interstițială difuză 2. Colagenozele 3. Sarcoidoza

Tabel 11.2. Constituenții celulari normali ai lichidului de BAL [după BAL Cooperative Group]

	Nefumători	Fumători sănătoși
% recuperării de lichid	63.4 ± 1.1	59.2 ± 1.4
Nr. total celule, 10^6	**18.1 ± 1.9**	**59.9 ± 7.3**
Macrofage (%)	**85.2 ± 1.6**	**92.5 ± 1.0**
Macrofage/ml, 10^4	9.9 ± 0.8	39.0 ± 4.3
Neutrofile (%)	1.6 ± 0.6	1.6 ± 0.2
Eozinofile (%)	0.19 ± 0.06	0.56 ± 0.13
Limfocite (%)	11.81 ± 1.1	5.2 ± 0.9
• Limfocite B (CD19+) (%)	3.23 ± 0.85	6.54 ± 1.54
• Limfocite T (CD3+) (%)	70.27 ± 3.56	69.2 ± 4.32
• Limfocite CD4+ (%)	44.4 ± 3.71	32.21 ± 2.71
• Limfocite CD8+ (%)	20.73 ± 2.17	29.2± 3.0
Raport CD4/CD8	**2.61 ± 0.29**	**1.64 ± 0.29**

Bronhoscopia convențională are limite în leziunile periferice pulmonare, mai ales dacă leziunea e mai mică de 2 cm.

• Este o tehnologie nouă de explorare ce combină bronhoscopia virtuală și imagini în timp real de CT 3D. Sistemul folosește unde electromagnetice cu frecvență joasă care sunt emise de la un pupitru electromagnetic. Ansamblul principal al acestui sistem este format dintr-un senzor cu diametrul de 1 mm și 8 mm lungime fixat la capătul unui cablu de metal flexibil (numit ghid de localizare). Odată plasat în câmpul electromagnetic poziția acestuia pe coordonatele X, Y, Z cât și orientarea acestora sunt captate de acest sistem. Această informație este afișată pe monitor în timp real. Ghidul de localizare permite ca secțiunile distale să fie rotite cu 360 de grade.

• vizualizează imaginile de CT tri-dimensionale în sectiune coronară, sagitală și axială și obtine informații grafice (pictograme).

Becker și colaboratorii au realizat un studiu pentru evaluarea endoscopică a nodulilor pulmonari periferici și maselor pulmonare și concluzia a fost că tumorile periferice pot fi abordate diagnostic prin EMN și poziția lor confirmată prin EBUS cu randament crescut [35].

Tabel 11.3. Modificări nespecifice ale lichidului de BAL utile în diagnosticul diferențial al unor afecțiuni pulmonare selecționate [34]

	Limfocite	Neutrofile	Eozinofile	Mastocite
AFECȚIUNI INFLAMATORII				
Pneumonia interstițială fibrozantă	+	+++	+	N
Colagenozele	+	+	+	N
Pneumonia criptogenică în organizare (COP)	+	+	+	+/-
Pneumonia eozinofilică	+	N	+++	
Azbestoza	N	++	+	N
Silicoza	±	N/+	N	N
Antracoza	+	+	N	N
Expunerea profesională la cobalt	+	+	N	?
Expunerea profesională la aluminiu	N	N	N	?
AFECȚIUNI GRANULOMATOASE				
Sarcoidoza	++	N/+	N/+	N
Pneumonita de hipersensibilitate	+++	N/+	N	+
Berilioza	+++	N/+	N	N

Tabel 11.4. Modificări specifice ale lichidului de BAL utile în diagnosticul pozitiv al unor afecțiuni pulmonare selecționate [33, 34]

Clase etiologice	Afecțiune	Modificare patognomonică
Neoplazii	Limfangita carcinomatoasă Carcinomul bronhoalveolar Limfoame	Celule maligne
Idiopatice	Hemoragia alveolară Proteinoza alveolară Histiocitoza X Granulomatoza Wegener	Hemosiderină în macrofagele alveolare (MA) Material lipoproteic PAS+ intraalveolar Histiocite Langerhans CD1a+ Granule Birbeck (ME) ANCA+
Pneumo-conioze	Azbestoza Silicoza Berilioza	Corpi azbestozici Incluziuni de pulberi (coniofage) în MA Test de proliferare al limfocitelor la săruri de beriliu pozitiv
Pneumonia lipoidă		Vacuole mari goale în MA Celule gigante multi-nucleate

2. Diagnosticul precoce al cancerului pulmonar este esențial pentru tratamentul cancerului și creșterea supraviețuirii.

Bronhoscopia cu bandă îngustă (NBI) metodă nouă ce evidențiază modificări ale micro-vascularizației mucoasei sau submucoasei bronșice. Se folosesc: lumină albastră (390-445 nm) ce este absorbită de capilarele superficiale, lumină verde (530-550 nm), ce este absorbită de capilarele din interior. Rețeaua capilară superficială apare în nuanță maro, în timp ce capilarele profunde sunt observate în culoare verde,facilitează diagnosticul leziunilor canceroase (fig. 11.5)

Suprafața mucoasei poate fi evaluată mai bine, ajută la ghidarea biopsiei și reduce timpul de examinare. NBI oferă o mai bună vizualizare a mucoasei bronșice și o diferențiere între procese benigne și maligne [36].

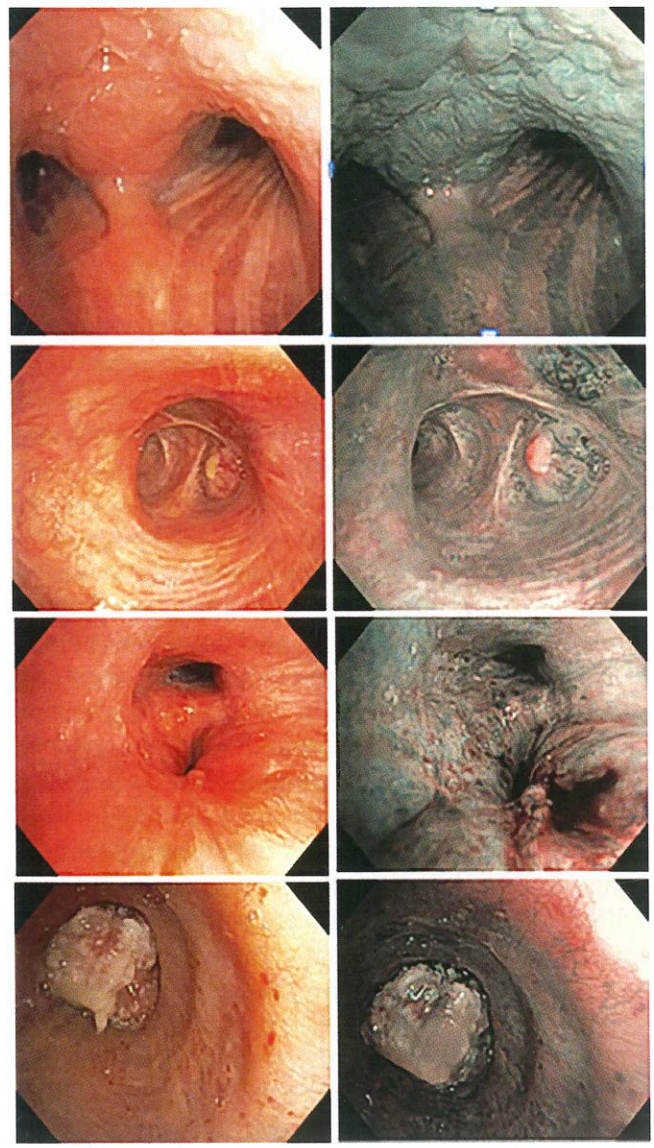


Fig.11.5. Aspecte NBI în tumori bronhopulmonare (cazuistică proprie)

3. Bronhoscopia cu microscopie laser confocală (microscopia confocală cu fluorescență, alveoloscopia, microendoscopia) este o tehnică endoscopică prin care se pot obține imagini în timp real ale căilor aeriene, alveolelor și tumorilor pulmonare cu o rezoluție de până la 3.5 μm, o adâncime de până la 70 μm și un câmp optic de 600 μm. Proba este avansată prin canalul bronhoscopului și iluminează țesutul cu ajutorul laserului. Cu ajutorul unui software se obține reconstrucția 3D a imaginilor.

Pregătirea pre-procedurală în bronhoscopie

Selecția pacienților pentru bronhoscopie se realizează după cunoașterea istoricului bolii, după un examen obiectiv atent, consultarea investigațiilor imagistice și după punerea în balanță a indicațiilor și contraindicațiilor.

Se recomandă sistarea aportului de alimente și lichide cu cel puțin 6 ore înaintea procedurii. Cu toate acestea, în cazul necesității unei intervenții de urgență, bronhoscopia se poate efectua și când pacientul nu a sistat aportul alimentelor pentru mai mult de 6 ore, în funcție de indicație.

Consimțământul informat al pacientului trebuie obținut îndată ce pacientul a fost selectat pentru efectuarea bronhoscopiei. Acesta implică discutarea indicațiilor, potențialelor complicații, beneficiilor procedurii, tipul anesteziei și alternativelor existente. Acesta este momentul în care se poate răspunde la întrebările pacienților. În cazul unei urgențe, a unui pacient cu status mental alterat și în absența unui împuternicit/reprezentant legal se accepta consimțământul implicit

Echipamentele și materialele necesare administrării sedării și efectuării procedurii trebuie să fie pregătite anterior efectuării bronhoscopiei. Acestea includ:

- Fibrobronhoscopul, procesorul, sursa de lumină și monitorul video
- Echipament de protecție: mănuși, halate nesterile, măști (FFP2 sau FFP3 dacă sunt necesare), ochelari de protecție
- Echipament de fluoroscopie, dacă aceasta e necesară
- În cazul efectuării biopsiei, punctiei aspirative, laser-ului sau criobiopsiei, echipamentul trebuie pregătit și testat anterior anesteziei
- Medicația pentru anestezie locală, precum 20 mg de Lidocaină 1% sau 2% pentru anestezia corzilor vocale, sau anestezic pentru aerosoli (10ml Lidocaină 4%)
- Agenți sedativi precum midazolam, fentanyl
- Recipiente pentru probe biologice (aspirat bronșic, lavaj bronhoalveolar, biopsie). Acestea pot conține ser fiziologic sau diverse substanțe fixatoare pentru specimene citologice și histopatologice
- Instrumente adiționale (pense de biopsie, brosaj, ace pentru punctie aspirativă)
- Trusă de urgență (inclusiv echipamentul necesar intubației oro-traheale, medicație de resuscitare și agenți de reversibilitate ai agenților sedativi, precum naloxonă sau flumazenil).
- Monitor pentru urmărirea tensiunii arteriale, a alurii ventriculare, ratei respiratorii și saturației de oxigen.
- Canule de oxigen, mască de oxigen cu rezervor, piese bucale (dacă se alege calea de intubație orală). În bronhoscopie se utilizează în general oxigenoterapie cu flux scăzut.
- Seringi cu dimensiuni variate (10, 20 sau 60 ml)
- Ser fiziologic pentru aspirat, lavaj bronhoalveolar și curățare
- Aspirator cu borcan și tub de aspirație
- Ser fiziologic rece sau adrenalină în concentrație de 1:10000 pentru a controla sângerările endobronșice [38].

Anestezia topică a căilor aeriene se realizează după obținerea consimțământului informat și confirmarea sistării aportului de alimente și lichide de către pacient cu 6 ore anterior procedurii. Pacientul este apoi conectat la monitor și la oxigen (în general 2 până la 6L/min pe canulă nazală) și se montează un cateter venos periferic. Orofaringele și ambele căi nazale se anesteziază în aproximativ 15-20 minute:

- Orofaringele – Căile respiratorii superioare (orofaringe, corzi vocale și trahee) sunt anesteziate prin instilarea anesteziculului topic (Lidocaină 1% sau 2%) pentru a inhiba reflexul de vomă și tusea. Instilarea se poate face cu ajutorul spray-ului sau prin nebulizare pentru a realiza anestezia orofaringelui posterior.
- Căi nazale – Anestezia se poate realiza prin aplicarea unui gel de lidocaină 1 sau 2% sau prin instilarea a 1-2 ml de lidocaină cu ajutorul unei seringi.

Protocol universal pre-procedural – Acest protocol, precum și protocolul de „time-out" trebuie realizat anterior procedurii.

- Procesul de verificare pre-procedurală implică confirmarea de către clinican a identității pacientului

și a procedurii necesare, precum și a documentației pacientului (istoricul bolii, alergii, consimțământ informat semnat, investigații imagistice).

- „Time-out"-ul necesită ca fiecare membru al echipei să se asigure că procedura și pacientul sunt corecte.
- Medicul care efectuează investigația trebuie să confirme cu echipa faptul că echipamentele necesare sunt disponibile și funcționale
- Optimă este comunicarea oricărui risc potențial echipei și pregătirea unui plan potrivit în caz de urgență, cu personalul necesar în alertă (medic anestezist, chirurg toracic) [39].

Sedarea moderată reprezintă modalitatea de sedare folosită uzual în timpul bronhoscopiei. Sedarea nu ar trebui să fie inițiată până când echipamentul nu este pregătit, protocolul de time-out efectuat, calea aeriană superioară anesteziată și întreg personalul necesar prezent.

Substanțele anestezice utilizate sunt benzodiazepinele cu durată scurtă de acțiune (midazolam) și opioidele (fentanyl). Unele proceduri mai complexe (care implică bronhoscopia rigidă) necesită sedare profundă sau anestezie generală cu propofol și infuzie de opioizi [39,40].

Tehnica procedurală. După efectuarea anesteziei bronhoscopul flexibil este introdus pe cale orală sau nazală în funcție de caracteristicile pacientului și de preferințe.

Se inspectează mucoasa glotei și se identifică corzile vocale (CV) posterior de epiglotă. Odată vizualizate, CV sunt inspectate pentru decelarea de leziuni și defecte de mobilitate. În cazul utilizării sedării moderate, mobilitatea CV este observată în timpul fazelor respirației și a vocalizării literei „e". CV sunt în abducție în inspirație și adducție în expirație și vocalizare. O anomalie în mobilitate poate fi determinată de o pareză sau paralizie de CV.

După inspecția CV, se instilează lidocaină pe canalul bronhoscopului la acest nivel. Această manevră poate determina tuse, însă va facilita pasajul bronhoscopului prin laringe.

După administrarea anesteziculului, pacientul este instruit să inspire adânc și capătul distal a bronhoscopului este trecut în trahee printre CV în inspirație. Forțarea pasajului bronhoscopului pe orb sau în timpul expirului nu este recomandat, din cauza posibilității lezării CV. Pasajul bronhoscopului printre CV poate cauza tuse, tahipnee sau anxietate. Instilarea suplimentară de lidocaină și liniștirea pacientului în timp ce bronhoscopul este ținut în centrul lumenului traheal sunt modalități de a rezolva anxietatea pacientului. Nu se va administra mai mult de 20 ml lidocaină de 1 sau 2%. Lidocaina 4% nu se va administra distal de CV.

Odată ce pacientul s-a liniștit și reflexul de tuse a fost suprimat, bronhologul poate să înainteze blând spre carină și să inspecteze restul arborelui traheobronșic cu efectuarea manoperelor necesare de diagnostic sau tratament.

Inspecția căilor aeriene – vizualizarea traheei, a bronhiilor principale și segmentare sunt componente ale fiecărei bronhoscopii, cu excepția cazurilor rare în care procedura este întreruptă de un episod de hipoxemie severă. Inspecția trebuie să includă evaluarea:

- aspectului și integrității mucoasei bronșice – eritemul și/sau edemul mucoasei pot fi dovezi ale unei infecții sau a inhalării de toxice. Peteșiile pot fi cauzate de sângerări recente, iar modificările de relief de către malignități sau afecțiuni granulomatoase.
- diametrului, stabilității și permeabilității căilor aeriene – îngustarea lumenului poate fi cauzată de o strictură malignă sau benignă (intra- sau extraluminală). Colapsul traheobronșic relevă traheobronhomalacia.
- variantelor anatomice congenitale sau dobândite în urma unor intervenții chirurgicale sau comunicărilor fistuloase.
- prezenței de corpi străini sau dopuri de mucus.
- prezenței de alte leziuni endobronșice – o leziune friabilă, polipoidă indică existența unui proces malign sau a unui țesut de granulație. Adesea leziunile maligne endobronșice sunt acoperite de mucus alb-gălbui și leziunea este descoperită după aspirarea și curățarea acestuia.
- sângerărilor – sursa trebuie documentată și calea aeriană asigurată.

Documentarea și raportarea – toate procedurile bronhoscopice trebuie să includă un raport

complet și detaliat al examinării căilor aeriene cu precizarea anomaliilor anatomice sau proceselor patologice existente, precum și a procedurilor efectuate și a complicațiilor apărute. Documentarea cu ajutorul fotografiilor crește calitatea dovezilor și trebuie inclusă oricând este posibil [38,39,40].

BIBLIOGRAFIE

1. Ussavarungsi K, Kern RM, Roden AC, et al. Transbronchial Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Retrospective Analysis of 74 Cases. Chest. 2017; 151(2): 400-8

2. Cox G, Miller JD, McWilliams A, Fitzgerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty for asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173(9): 965-9

3. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage via the laryngeal mask airway in high-risk hypoxemic immunosuppressed patients. Crit Care Med. 2001; 29(2): 249-55

4. Kaw R, Pasupuleti V, Deshpande A, et al. Pulmonary hypertension: an important predictor of outcomes in patients undergoing non-cardiac surgery. Respir Med. 2011; 105(4): 619-24

5. Wahidi MM, Rocha AT, Hollingsworth JW, et al. Contraindications and safety of transbronchial lung biopsy via flexible bronchoscopy. A survey of pulmonologists and review of the literature. Respiration. 2005; 72(3): 285-95

6. Bellinger CR, Khan I, Chatterjee AB, Haponik EF. Bronchoscopy Safety in Patients With Chronic Obstructive Lung Disease. J Bronchology Interv Pulmonol. 2017; 24(2): 98-103

7. Dunagan DP, Burke HL, Aquino SL, et al. Fiberoptic bronchoscopy in coronary care unit patients: indications, safety, and clinical implications. Chest. 1998; 114(6): 1660-7

8. Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, et al. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. Chest. 2006; 129(3): 734-7

9. Abuqayyas S, Raju S, Bartholomew JR, et al. Management of antithrombotic agents in patients undergoing flexible bronchoscopy. Eur Respir Rev. 2017; 26(145): 170001

10. Goto K, Endo M, Kusumoto M, et al. Bevacizumab for non-small-cell lung cancer: A nested case control study of risk factors for hemoptysis. Cancer Sci. 2016; 107(12): 1837-42

11. El Dika I, Mukherji D, Temraz S, et al. Sunitinib Induced Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in addition to Severe Hypothyroidism: A Case Report and Review of the Literature. Case Rep Med. 2014; 958414

12. Sandhu Y, Ando K, Takekawa H, et al. Safety of Bronchoscopy for Patients Undergoing Hemodialysis. Respir Investig. 2017; 55(2): 173-5

13. Bernasconi M, Koegelenberg CFN, Koutsokera A, et al. Iatrogenic bleeding during flexible bronchoscopy: risk factors, prophylactic measures and management. ERJ Open Res. 2017; 3(2): 00084-2016

14. Grosu HB, Morice RC, Sarkiss M, et al. Safety of flexible bronchoscopy, rigid bronchoscopy, and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with malignant space-occupying brain lesions. Chest. 2015; 147(6): 1621-8

15. Bulpa PA, Dive AM, Mertens L, et al. Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: safety and yield in ventilated patients. Eur Respir J. 2003; 21(3): 489-94

16. Abdelmalak B, Marcanthony N, Abdelmalak J, et al. Dexmedetomidine for anesthetic management of anterior mediastinal mass. J Anesth. 2010; 24(4): 607-10

17. Bahhady IJ, Ernst A. Risks of and recommendations for flexible bronchoscopy in pregnancy: a review. Chest. 2004; 126(6): 1974-81

18. D'Ippolito R, Foresi A, Castagnetti C, et al. Indications for flexible fiberoptic bronchoscopy and its safety in the very elderly. Monaldi Arch Chest Dis. 2007; 67(1): 23-9

19. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, et al. Summary of the British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults. Thorax. 2013; 68(8): 786-7

20. Aktas Z, Gunay E, Hoca NT, et al. Endobronchial cryobiopsy or forceps biopsy for lung cancer diagnosis. Ann Thorac Med. 2010; 5(4): 242-6

21. Lessnau KD. Transbronchial Biopsy. Medscape [Internet]. [update 16 Apr 2019]. disponibil la: https://emedicine.medscape.com/article/1894323-overview

22. Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJF, et al. Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial. Eur Respir J. 2012; 39(3): 685-90

23. Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, et al. Diagnostic yield and risk/benefit analysis of trans-bronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a large cohort of 699 patients. BMC Pulm Med. 2019; 19(1): 16

24. Fry WA, Phillips JL, Menck HR. Ten-year survey of lung cancer treatment and survival in hospitals in the United States: a national cancer data base report. Cancer. 1999; 86(9): 1867-76

25. Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. Thorax. 2010; 65 Suppl 3: iii1-27

26. Herth FJF, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. Chest. 2008; 133(4):887-91

27. Silvestri GA, Gonzalez A V, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013; 143(5 Suppl): e211S-e250S

28. Șimon M, Pop B, Toma IL, et al. The use of EBUS-TBNA and ROSE in the diagnosis of lung cancer. Rom J Morphol Embryol. 2017; 58(1):79-87

29. Șimon M, Pop B, Toma L, et al. Endobronchial ultrasound - one year of experience in clinical practice. Clujul Med. 2017; 90(2): 188-95

30. Simon M, Baldea L, Pop B, Crișan D. Endobronchial ultrasound EBUS--a new method for the diagnosis and staging of lung cancer. Pneumologia. 2015; 64(2): 23-5

31. Patel PH, Antoine M, Ullah S. Bronchoalveolar Lavage. [Updated 2020 Aug 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430762/

32. Costabel U. Atlas of bronchoalveolar lavage. 1st ed. London: Chapman and Hall; 1998

33. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 185(9): 1004-14

34. Davidson KR, Ha DM, Schwarz MI, Chan ED. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic procedure: a review of known cellular and molecular findings in various lung diseases. J Thorac Dis. 2020; 12(9): 4991-5019

35. Becker HD, MCLemore T, Harms W. Electromagnetic navigation and endobronchial ultrasound for brachytherapy of inoperable peripheral lung cancer – long-term results at two centers. Chest. 2008; 134(4): Supp2-35S

36. Zhu J, Li W, Zhou J, et al. The diagnostic value of narrow-band imaging for early and invasive lung cancer: a meta-analysis. Clinics (Sao Paulo). 2017 Jul; 72(7): 438-448

37. Goorsenberg A, Kalverda KA, Annema J, Bonta P. Advances in Optical Coherence Tomography and Confocal Laser Endomicroscopy in Pulmonary Diseases. Respiration. 2020; 99(3): 190-205.

38. Islam S. Flexible bronchoscopy in adults: Preparation, procedural technique, and complications. In UpToDate, Colt H, Finlay G (Eds). (accesat mai 20, 2021)

39. Wahidi MM, Jain P, Jantz M, et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the use of topical anesthesia, analgesia, and sedation during flexible bronchoscopy in adult patients. Chest 2011; 140: 1342

40. Grendelmeier P, Tamm M, Pflimlin E, Stolz D. Propofol sedation for flexible bronchoscopy: a randomised, noninferiority trial. Eur Respir J 2014; 43: 591

12

ECOGRAFIA TORACICĂ ÎN DIAGNOSTICUL BOLILOR PLEURO-PULMONARE

Zeno Spârchez

Introducere

Cu toate că explorarea ecografică a toracelui este îngreunată de aerul existent în plămâni și de oasele cutiei toracice, există procese patologice (inflamatorii, neoplazice, traumatice) care schimbând compoziția tisulară la nivel pleuropulmonar îmbunătățesc transmisia acustică a ultrasunetelor contribuind la o evaluare ecografică adecvată [1,2]. Avantajele ecografiei față de celelalte metode imagistice sunt: caracterul noninvaziv, posibilitatea de examinare în timp real, lipsa de complicații, caracterul neiradiant și nu în ultimul rând costul redus [1,2]. În plus US este o metodă indispensabilă în ghidarea manoperelor intervenționale la nivelul toracelui. In acest sens US oferă numeroase avantaje față de celelalte metode imagistice: capacitatea de a monitoriza continu manopera, portabilitate, posibilitatea de efectuare a manoperelor unui pacient în poziție șezândă sau semișezândă permițând astfel accesul la lichidul colectat în zonele inferioare ale spațiului pleural. Introducerea acelor și cateterelor poate fi monitorizată continuu ceea ce conferă o siguranță și un beneficiu maxim manoperelor [3].

Aplicații ale ultrasonografiei în patologia pleurală

Spațiul pleural este superficial și ușor de examinat ecografic, folosind un abord intercostal sau transabdominal. Aprecierea cea mai exactă a acestuia se face cu ajutorul unui transductor liniar de 5-10 MHz aplicat direct pe torace. Sinusurile costodiafragmatice pot fi examinate prin abord abdominal superior folosind transductoare sectoriale sau convexe de 3,5 MHz [4,5].

Principalele aplicați ale US în patologia pleurală sunt ilustrate în tabelul 12.1 [1,2].

Tabel 12.1. Aplicații ale US în patologia pleurală

1. Detecția, cuantificarea și stabilirea etiologiei colecțiilor pleurale
2. Diagnosticul hemotoracelui
3. Diagnosticul pneumotoracelui
4. Detectarea și diferențierea îngroșărilor și a maselor pleurale
5. Ghidarea toracocentezei si a puncției biopsie

Detecția, cuantificarea și stabilirea etiologiei colecțiilor pleurale

Ecografia transtoracică poate detecta acumulări lichidiene pleurale în cantitate foarte mică (chiar sub 5 ml) find din acest punct de vedere superioară radiografiei și chiar computer tomografiei (CT). Din cauza geometriei complexe a spațiului pleural cuantificarea exactă a volumului unei colecții pleurale este dificilă. Cea mai utilizată formulă de calcul a volumului la pacientul în poziție șezândă este multiplicarea lungimii verticale a colecției (cm) la nivel latero-dorsal cu 90. În practica clinică o estimare aproximativă (mica, medie, mare) se face face prin măsurarea diametrului longitudinal si transversal al colecției [1,2].

În ceea ce privește etiologia colecțiilor, US nu poate discrimina între diversele etiologii și compoziții ale lichidului pleural. Transudatele întâlnite în insuficiența cardiacă și hidrotoracele din ciroza hepatică sunt de obicei anecogene în timp ce exudatele au o sonomorfologie mai complexă incluzând septe ecogene (fig. 12.1), conținut impur sau microparticule în interior (cele din urmă fiind prezente de obicei în empiem și chilotorace)(fig. 12.2). Investigarea atentă a foițelor pleurale aduce elemente importante în diagnostic. Astfel o pleură îngroșată în prezența

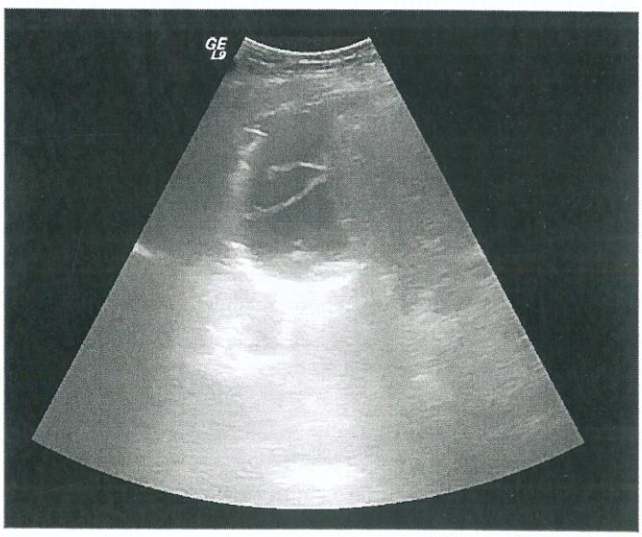


Fig.12.1. Colecție pleurală de tip inflamator: se observă membrane ecogene în lichidul pleural

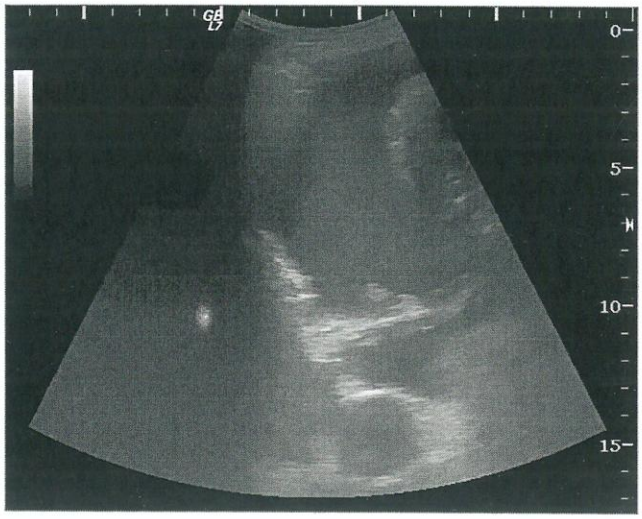


Fig.12.2. Colecție lichidiană impură într-un caz de empiem pleural

unui lichid impur cu septe ecogene in interior pledează pentru originea inflamatorie. Pleureziile neoplazice, mai frecvent ecogene decât anecogene sunt caracterizate de modificări ale foițelor pleurale, fie de tipul îngroșării pleurale fie al maselor pleurale [1,2,6].

Diagnosticul hemotoracelui

US are o valoare diagnostică foarte bună în mai ales în cazul hemotoracelui posttraumatic (traumatisme închise sau penetrante). În primele momente după producerea hemoragiei sângele este transonic. Sângele vechi are o ecogenitate crescută în care se pot găsi elemente ecogene de dimensiuni mai mari de tipul cheagurilor. US are o sensibilitate similară examinării radiografice fiind însă mult mai rapidă [1,2].

Acumularea cronică de sânge intrapleural apare atât în neoplazii și embolia pulmonară cât și infecții. În aceste situații hemotoracele poate avea atât un aspect impur, microcorpusculat cât și transonic [1,2].

Diagnosticul pneumotoracelui (PTX)

În diagnosticul PTX US este o tehnică imagistică este mai recent introdusă. Pentru a crește acuratețea examinării se folosește o combinație de semne positive și negative: absența semnului alunecării, a pulsului pulmonar, a liniilor B și prezența lung point [1,2,7]. Dintre acestea semnul alunecării caracterizat prin mișcarea liniei pleurale în timpul respirației

este cel mai bun predictor negativ al PTX [1,2,7]. În mâinile unor examinatori experimentați US are o sensibilitate similară sau chiar superioară radiografiei toracice în detectarea PTX 8. Utilizată în unitățile de terapie intensivă sau în condiții în care radiografia nu este rapid disponibilă (traumatologie) US este o examinare foarte utilă [1].

Detectarea și diferențierea îngroșărilor și a maselor pleurale

US toracică permite evaluarea foițelor pleurale, tehnica având o acuratețe mult mai bună în prezența lichidului pleural. Se pot contura mai multe categorii de modificări ale pleurei: a) modificări inflamatorii (acute și cronice) ; b) fibroza pleurală; c) îngroșarea pleurală difuză; d) îngroșarea pleurală focală; e) masele pleurale. Caracterele sonomorfologice ale acestor modificări sunt prezentate în tabelul 12.2 [1,2,6].

Aplicații ale ultrasonografiei toracice în patologia pulmonară

Spre desosebire de spațiul pleural plămânul sănătos și normal ventilat nu poate fi examinat prin US transtoracică. În schimb, o serie de procese patologice pulmonare pot fi investigate ultrasonografic dacă au ca urmare dispariția/diminuarea cantității de aer din plamân și sunt situate în periferia plămânului, în contact cu pleura [1,2].

În general aceste procese poartă numele de consolidări pulmonare și prezintă din punct de vedere ecografic un aspect hipoecogen sau de textură tisulară, fără sau cu mici zone aerice în interior [1]. Etiologia acestor consolidări este foarte diversă: procese inflamatorii acute sau cronice (pneumonie bacteriană, TBC, abces pulmonar), atelectazie pulmonară, infarct pulmonar, tumori pulmonare, contuzia sau sechestrația pulmonară [1,2,9,10]. Pe lângă vizualizarea modificărilor prezente în aceste patologii US permite ghidarea unui ac în interiorul leziunilor în scopul obținerii unui diagnostic patologic exact.

Procesele inflamatorii pulmonare

Principalele semne sonomorfologice ale pneumoniei sunt: a) aspectul de hepatizație al țesutului pulmonar (similar țesutului hepatic); b) prezența alveologramei și bronhogramei aerice; c) prezența bronhogramei lichidiene (mai ales în cele stenotice); d) margini slab delimitate și zimțate a țesutului pulmonar infiltrat; e) prezența uneori a abceselor (fig. 12.5) [1,2,9-11]. Aspectul ecografic este dinamic, în funcție de cantitatea de aer prezentă în zona consolidată. În ultimii ani mai multe studii au demonstrat valoarea US toracice în diagnosticul și monitorizarea pneumoniei atât la adulți cât și la copii [1,11-13].

Tabel 12.2. Caracterele sonomorfologice ale modificărilor pleurei

Modificare pleurală	Context clinic	Semiologie ultrasonografică
Inflamație pleurală	TBC, pleurezie para-pneumonică poliserozite	Îngroșarea foițelor pleurale, uneori cu aspect de dublu contur (fig. 12.2); lichid pleural cu septe și membrane ecogene; mici condensări pulmonare subpleurale
Fibroză pleurală	Post infecții cronice (empiem)	Îngrosare pleurală hipoecogenă (în stadiile incipiente) sau mixtă
Îngroșare pleurală difuză	Post pleurezii exudative, hemotorace sau empiem, neoplazii	Îngrosare pleurală hipoecogenă (în stadiile incipiente) sau mixtă inclusiv pe pleura viscerală
Îngroșare pleurală focală	Pleurită, neoplazie, azbestoză	Îngroșare focală, hipoecogenă, uneori eliptică cu/fără calcifieri
Mase intrapleurale	Tumori benigne Mezoteliomul malign (fig. 12.3) Metastaze pleurale (fig. 12.4)	Rotunde sau ovalare, bine delimitate (încapsulate) Îngroșare pleurală cu caracter festonat, prelungiri digitiforme în parenchimul pulmonar sau perete toracic Leziuni nodulare (chiar sub 5 mm), hipo sau hiperecogene, cu/fără colecții pleurale

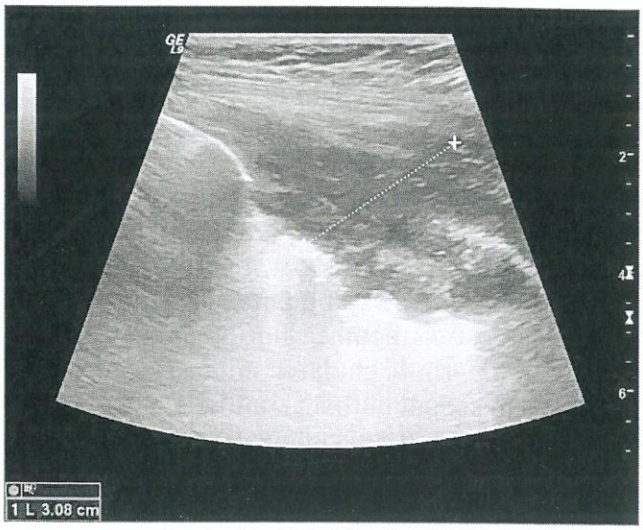


Fig.12.3. Mezoteliom pleural. În spațiul pleural se observă o formațiune pleurală cu invadează plămânul și peretele toracic

Fig.12.4. Metastaze pleurale de la o tumoră renală. Se vizualizează mai multți noduli pleurali conglomerați în spațiul pleural

Abcesele pulmonare pot apare în evoluția pneumoniilor bacteriene mai ales a celor stafilococice. US pune în evidența leziuni hipoecogene, inițial flu delimiate apoi bine conturate cu perete propriu [1,2,9,10]. La examinarea vasculară (Doppler color sau ecografie armonică cu contrast-CEUS) aceste leziuni nu sunt vascularizate 1,14,15

Tuberculoza pulmonară prezintă o multitudine de aspect ecografice pleuro-pulmonare dar și

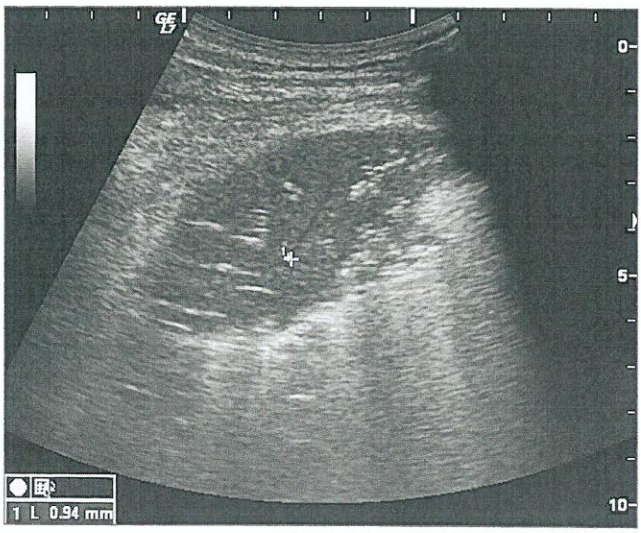


Fig.12.5. Pneumonie bacteriană. Se evidențiaza o zonă de consolidare pulmonară cu bronhograma aerică (>) și lichidiană (+)

mediastinale. Pulmonar se evidențiaza leziuni de condensare subpleurală, de obicei flu delimitate și net hipoecogene precum și prezența de cavități sau abcese (fig. 12.6) [1,2,9,10].

Atelectazia pulmonară

In varianta compresivă care apare consecutiv colecțiilor pleurale mari aspectul US este de structură parenchimatoasă bine delimitată, ascuțită la

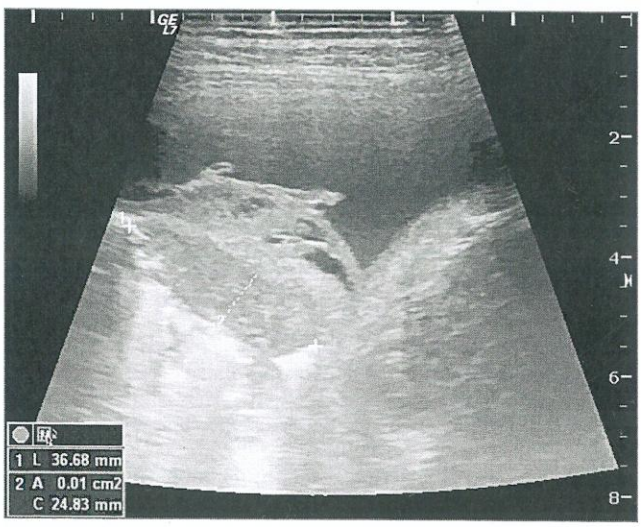


Fig.12.6. Tuberculoza pleuro-pulmonară. Zonă de consolidare subpleurală (>) și pleură îngroșată (^)

margine în care se poate evidenția o cantitate de aer ce variază în funcție de gradul atelectaziei și de momentul respirator (inspirație sau expirație) (fig. 12.7). În atelectazia obstructivă colecția pleurală este de obicei absentă, iar intrapulmonar se evidențiaza bronhii pline cu lichid și/sau aer (bronhogramă fluidă sau mixtă) și uneori, spre hil, tumora pulmonară ce a cauzat obstrucția (fig. 12.8) [1,2,9,10,16].

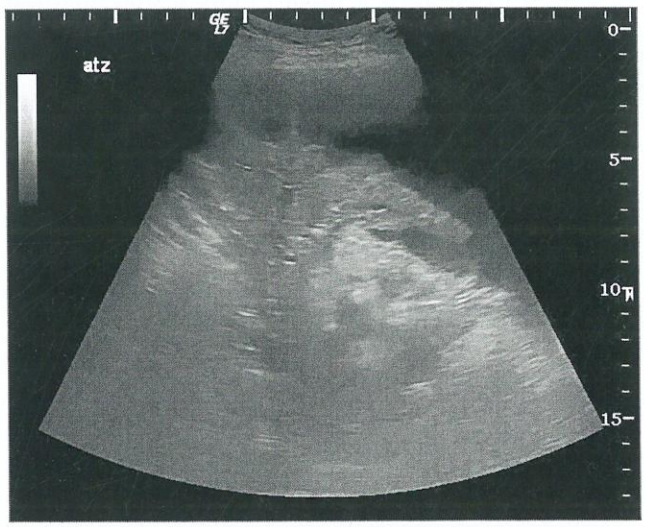


Fig.12.7. Atelectazie pulmonară compresivă într-o colecție pleurală mare cu lichid perfect transonic

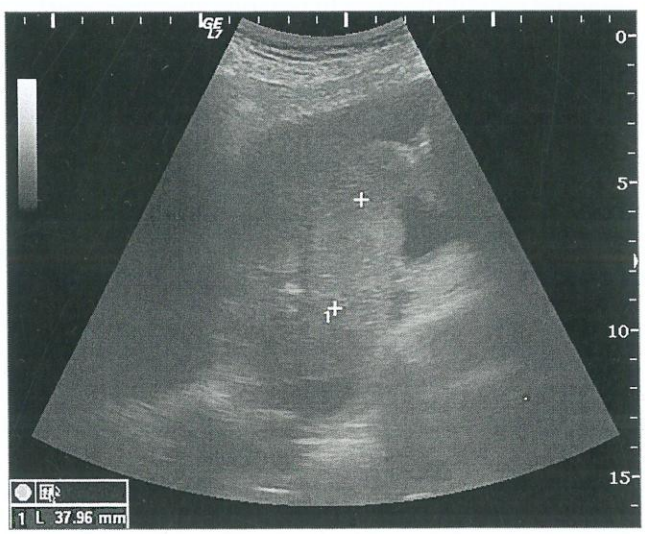


Fig.12.8. Atelectazie pulmonară obstructivă cauzată de o formațiune hipoecogenă situată central (*)

Tumorile pulmonare

Aspectul ecografic al tumorilor pulmonare este divers, ele putând fi rotunde, ovalare sau policiclice. Majoritatea sunt inomogene, hipoecogene sau moderat ecogene, uneori cu arii hipo/anecogene in interior. Pot prezenta margini bine delimitate (mai ales metastazele) sau franjurate cu ramificații digitiforme în parenchimul pulmonar din jur (fig. 12.9) [1,2,9,10,16].

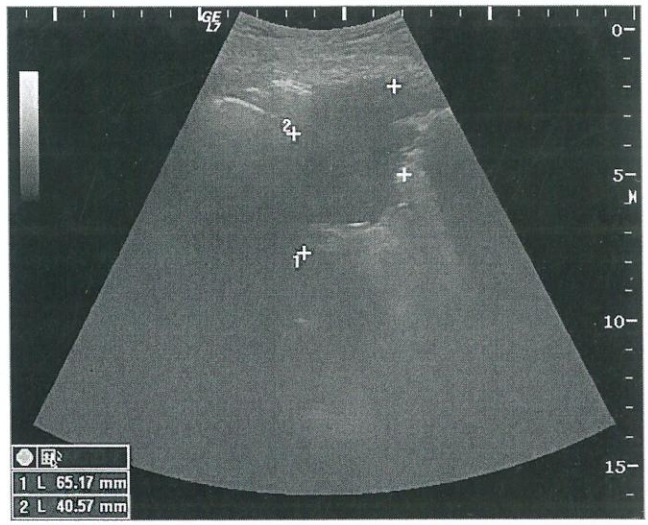


Fig.12.9. Tumoră pulmonară periferică (carcinom scuamos). Se vizualizează o leziune subpleurală inomogenă fără alveologramă

La examinarea Doppler majoriatatea tumorilor pulmonare sunt vascularizate din arterele bronșice și au o vascularizație redusă cu vase cu calibru neregulat. La examinarea cu contrast ele prezintă o captare târzie și redusă a agentului de contrast [14,15]. Adenocarcinoamele și carcinoamele bronșiolo-alveolare pot prezenta intratumoral ramificații ale arterei pulmonare, caz în care prezintă o captare precoce a agentului de contrast (6-8 secunde de la administrare) [2,14,15].

US este foarte utilă în aprecierea invaziei în pleură si peretele toracic, fiind din acest punct de vedere superioară CT [17].

Trombembolismul pulmonar (TEP)

Leziunile de consolidare pulmonară ce rezultă din embolia pulmonară au localizare subpleurală, sunt hipoecogene, mici (0,5-3 cm), bine delimitate,

de aspect triunghiular şi nu prezintă vascularizatie în centru (fig. 12.10) [1,2,9,10]. Majoritatea (66%) sunt localizate dorsobazal. Standardul de aur în diagnosticul TEP este examinarea CT care prezintă însă unele inconveniențe legate de disponibilitatea mai redusă şi caracterul iradiant ceea ce nu o recomandă în cazul pacienților tineri şi în urmărirea cazurilor. În diagnosticul TEP US toracică are o sensibilitate de 80% şi o specificitate de 94% [18]. Acuratețea poate fi crescută prin combinarea US toracice cu examinarea Doppler a membrelor inferioare şi ecocardiografia la 94% [18].

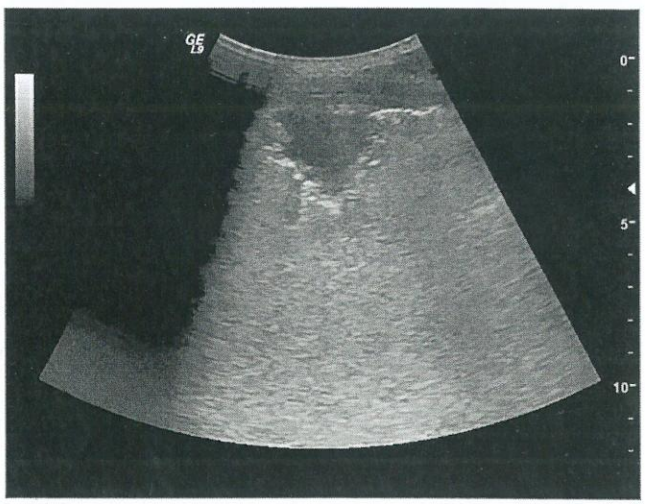


Fig.12.10. Zone de infarct pulmonar situate subcapsular într-un caz de TEP

Alte aplicații ale ecografiei toracice în patologia pulmonară

Pe lângă aplicațiile menționate US este utilizată din ce in ce mai frecvent in ghidarea punctiilor toracice şi diagnosticul sindromului interstițial avand aplicații numeroase în secțiile de urgență si terapie intensivă [19-22].

Concluzii

Ecografia toracică ocupă în prezent un loc central în evaluarea pacienților cu patologie pleuro-pulmonară. Valențele diagnostice, posibilitatea utilizării în urmărirea pacienților şi rolul central în multe manopere intervenționale la nivel toracic au determinat numeroşi pneumologi să o includă în arsenalul diagnostic. Tehnicile noi ecografice ca şi ecografia cu contrast au adus noi valențe diagnostice.

Ecografia toracică este însă utilizată de rutină în puține centre şi este considerată o tehnică operator dependentă. Implementarea ei pe scara largă va fi legată de posibilitatea organizării unei forme de pregătire teoretică şi practică a celor ce doresc să o folosească.

Punctia biopsie pulmonară

Este o procedură utilizată pentru diagnosticul formațiunilor pulmonare periferice şi a consolidărilor pulmonare periferice de etiologie neprecizată. O indicație mai rară este stabilirea etiologiei unei infecții pulmonare trenante la care nu s-a reuşit izolarea unui germene.

Inainte de efectuarea punctiei este obligatorie efectuarea unui CT toracic pentru localizarea leziunii, stabilirea raporturilor cu pleura precum şi a caracterului ei (solid, lichid, cu componentă aerică).

Biopsia pulmonară se efectuează prin spațiile intercostale sau, în cazul leziunilor apicale, prin abord sub- sau supraclavicular (fig. 12.11). Leziunile pulmonare în contact cu pleura diafragmatică pot fi biopsiate prin abord transhepatic 3-5. Se preferă utilizarea transductoarelor convexe/sectoriale de 3,5-5 Mhz, cu dimensiuni mici, care se pot insinua în spațiile intercostale.

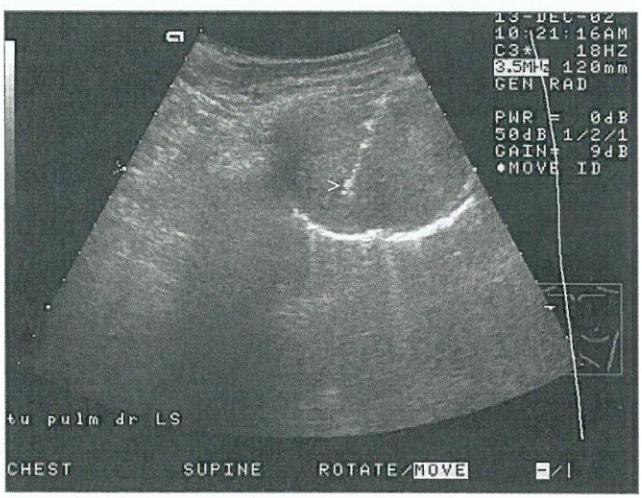


Fig.12.11. Formațiune tumorală subpleurală. Punctie biopsie ecoghidată. Se observă acul de punctie (>)

Acele folosite au calibru de 1-1,2 mm, majoritatea fiind atașate la dispozitive de declanșare automată. Dacă tumora pulmonară invadează peretele toracic puncția se poate efectua cu ace de 1,4-1,6 mm grosime fără riscuri cu condiția ca vârful acului să nu treacă dincolo de țesutul tumoral. Acele fine (PAF) se utilizează când leziunile sunt mici sau calea de acces nu e sigură. Se utilizează ecografia pentru ghidarea acului în leziune folosind tehnica free hand sau cea cu ghid de biopsie ce se atașează traductorului. În cazul tehnicii free hand operatorul are grijă ca acul să fie pe tot parcursul traiectului în acelasi plan cu traductorul.

Ecografia are numeroase avantaje asupra fluoroscopiei sau tomografiei computerizate, în ghidarea biopsiei:

a) evitarea parenchimului pulmonar adiacent normal aerat

b) posibilitatea biopsierii leziunilor superficiale care sunt însoțite de colecție pleurală

c) „țintirea" fără probleme a leziunilor pulmonare mici

d) evitarea zonelor centrale, necrotice, ale leziunilor pulmonare (prin folosirea tehnicii Doppler color sau ecografiei armonice cu contrast) [23]

e) caracterul multiplanar de abordare a leziunilor

f) controlul în timp real al progresiunii acului

g) posibilitatea efectuării manoperei la patul bolnavului, în caz de stare alterată a pacientului [4,5,24].

Dezavantajele constau în imposibilitatea biopsierii leziunilor mai profunde, care nu au contact cu pleura viscerală, în dificultatea de biopsiere a leziunilor cavitare, mai ales a celor cu pereți subțiri, din cauza prezenței aerului în interior și în pierderea controlului ecografic, dacă se produce un pneumotorax [25].

Acuratețea biopsiei cu ac gros (BAG) este de 90-97% în diagnosticul leziunilor pulmonare maligne și de 52-91% în diagnosticul celor benigne [26]. Aceste performanțe sunt net superioare celor obținute prin PAF, mai ales în diagnosticul leziunilor benigne (20-30% acurateţe pentru PAF), a limfoamelor și a cancerului metastatic pulmonar (33% acurateţe pentru PAF) [27]. BAG are o acurateţe foarte bună chiar și în diagnosticul leziunilor pulmonare mici, sub 2 cm. În aceste cazuri, pentru a reduce riscul unui pneumotorace se prefer acele fine aspirative.

Acele groase cu mecanism tăietor de tip TruCut sunt semnificativ statistic superioare celor aspirative de tip Menghini (95,4% față de 85,8%) [28]. Utilizarea ecografiei armonice cu contrast ca mijloc de ghidare, prin evitarea zonelor necrotice prezente frecvent în tumorile mari precum și lprin ocalizarea exactă a unei leziuni într-o masă atelectatică, crește sensibilitatea diagnostică (93,6% față de 78%, $P < 0.05$) [23].

Principalele complicații care pot apare după o biopsie pulmonară sunt pneumotoracele, hemoptizia, sângerarea în cavitatea pleurală precum și însămânțarea tumorală 3-5. Avantajul net al ghidării ecografice rezidă în frecvența foarte mică a cazurilor de pneumotorace (2-4%, față de 11-12% în cazul ghidării prin fluoroscopie) [4,25]. Frecvența mică a cazurilor de pneumotorace în cazul ecoghidării se explică prin vizualizarea în timp real al vârfului acului și prin faptul că se punctionează doar leziuni care nu au parenchim pulmonar aerat suprapus [27]. Următorii factori se asociază cu o frecvență mai mare a PTX : boală pulmonară preexistentă, biopsierea unor leziuni profunde și vârsta avansată a pacientului. Folosirea acelor groase nu crește frecvența cazurilor de PTX 4. Punctionarea zonelor de consolidare pulmonară nontumorală sau a țesutului pulmonar atelectatic situat peritumoral în cazul unei tumori centrale comportă un risc crescut de hemoptizie. Utilizand tehnica Doppler se tentează evitarea vaselor intrapulmonare mai mari (de obicei ramuri ale arterei pulmonare). Efectuarea punctiei pulmonare în prezența lichidului pleural în jur comportă un risc crescut de sângerare semnificativă. În aceste cazuri se poate face o toracocenteză prealabilă pentru scăderea volumului colecției și se urmărește cu atenție pacientul.

BIBLIOGRAFIE

1. Dietrich CF, Mathis G, Cui XW, Ignee A, Hocke M, Hirche TO. Ultrasound of the pleurae and lungs. Ultrasound Med Biol. 2015;41(2):351-65

2. Mathis G, Sparchez Z , Volpicelii G. Chest Sonography. In: EFSUMB European Course Book. Dietrich CF (Ed). Latimer Trend & Company Ltd, London, 2012, 565-596

3. Spârchez Z. Manopere ecoghidate cu scop diagnostic în patologia plămânului, pleurei și mediastinului. În: R Badea, P Mircea, S Dudea (Ed). Tratat de ultrasonografie clinică volumul III. Editura Medicală București 2008, 48-484

4. Brand W.E., Interventional procedures in the thorax. In: Interventional ultrasound. Mc Gahan JP(ed), Wiliams&Wilkins 1990:85-99

5. Brant WE. The thorax. In: Diagnostic Ultrasound, CM Rumack, SR Wilson, JW Charboneau (eds). Mosby-Year Book, St.Louis, 1998; 575-597

6. Bugalho A, Ferreira D, Dias SS, et al. The diagnostic value of transthoracic ultrasonographic features in predicting malignancy in undiagnosed pleural effusions: a prospective observational study. Respiration. 2014; 87(4):270-278

7. Volpicelli G. Sonographic diagnosis of pneumothorax. Intensive Care Med 2011;37:224-232

8. Lichtenstein DA, Meziere G, Lascols N, et al. Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax. Crit Care Med 2005;33:1231-1238

9. Mathis G. Beckh S, Görg C. Subpleural Lung Consolidations. In: Mathis G (Ed) Chest Sonography. 3rd Edition Springer Berlin Heidelberg 2011; 55-114

10. Mathis G Thoraxsonography – part II: peripheral pulmonary consolidation. Ultrasound Med Biol 1997; 23:1141-1153

11. Reissig A, Copetti R. Lung ultrasound in community-acquired pneumonia and in interstitial lung diseases. Respiration 2014;87: 179-189

12. Reißig A, Kroegel C. Sonographic Diagnosis and Follow-Up of Pneumonia: A Prospective Study. Respiration 2007, 74: 537-547

13. Copetti R, Cattarossi L. Ultrasound diagnosis of pneumonia in children. Radiol Med 2008;113:190-198

14. Gorg C, Bert T. Transcutaneous colour Doppler sonography of lung consolidations: Review and pictorial essay: Part 2. Colour Doppler sonographic patterns of pulmonary consolidations. Ultraschall Med 2004;25:285-291

15. Gorg C. Transcutaneous contrast-enhanced sonography of pleural-based pulmonary lesions. Eur J Radiol 2007;64:213-221

16. Dietrich CF, Hirche TO, Schreiber DG, Wagner TOF. Ultrasonography of pleura and lung. Ultraschall Med 2003;24:311

17. Bandi V, Lunn W, Ernst A, Eberhardt R, Hoffmann H, Herth FJ. Ultrasound versus CT in detecting chest wall invasion by tumor: A prospective study. Chest 2008;133:881-886

18. Mathis G, BlankW,Reissig A, et al. Thoracic ultrasound for diagnosing pulmonary embolism: A prospective multicenter study of 352 patients. Chest 2005;128:1531-1538

19. Kreuter M, Mathis G. Emergency ultrasound of the chest. Respiration 2014;87:89-97

20. Volpicelli G. Lung sonography. J Ultrasound Med 2013;32:165-171

21. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. Intensive Care Med 2012;38:577-591

22. Volpicelli G, Mussa A, Garofalo G, et al. Bedside lung ultrasound in the assessment of alveolar-interstitial syndrome. Am J Emerg Med 2006;24:689-696

23. Cao BS, Wu JH, Li XL, Deng J, Liao GQ. Sonographically guided transthoracic biopsy of peripheral lung and mediastinal lesions: role of contrast-enhanced sonography. J Ultrasound Med. 2011;30:1479-1490

24. Sheth S, Hamper UM, Stanley DB, Wheeler JH, Smith PA. US guidance for thoracic biopsy: a valuable alternative to CT. Radiology 1999; 210:721-726

25. Ikezoe J, Morimoto S, Arisawa J, Takashima S, Kozuka T, Nakahara K. Percutaneous biopsy of thoracic lesions: value of sonography for needle guidance. AJR 1990;154: 1181-1185

26. Liao WY, Chen MZ, Chang YL et al. US-guided transthoracic cutting biopsy for peripheral thoracic lesions less than 3 cm in diameter . Radiology 2000;217:685-691

27. Targheta R, Bourgeois JM, Martz-Double C et al. Peripheral pulmonary lesions: ultrasonic features and ultrasonically guided fine-needle aspiration biopsy. J Ultrasound Med 1993;12:369-374

28. Tombesi P, Nielsen I, Tassinari D, Trevisani L, Abbasciano V, Sartori S. Transthoracic ultrasonography-guided core needle biopsy of pleural-based lung lesions: prospective randomized comparison between a Tru-cut-type needle and a modified Menghini-type needle. Ultraschall Med. 2009;30:390-395

13

PUNCȚIA PLEURALĂ

Nicoleta Arieșanu

Puncția pleurală (toracocenteza) este necesară în cazul prezenței unei colecții lichidiene intrapleurale, efectuarea ei având un dublu rol:

- diagnostic, pentru confirmarea pleureziei și stabilirea etiologiei acesteia
- terapeutic, pentru evacuarea colecției ce deteriorează statusul respirator al pacientului.

Indicațiile toracocentezei [1,2]

- Orice colectie pleurală, dacă cantitatea acesteia o permite (grosimea colecției pleurale în zona puncționată este > 1 cm), în condițiile în care etiologia rămâne incertă dupa examenul clinic și radiologic. Dacă se suspectează prezența unui transudat secundar insuficienței cardiace, hipoalbuminemiei, cirozei sau în stadiul terminal al unei boli renale, toracocenteza poate fi amânată. În aceste cazuri se încearcă tratarea cauzei subjacente, urmată de reevaluare și efectuarea puncției pleurale dacă colecția pleurală nu a remis [3,4].
- Pleureziile peristente în ciuda tratamentului inițial conservator, în special colecțiile mari (mai ales dacă sunt situate la nivelul hemitoracelui stâng), asociate cu simptome ca dispnee, febră sau durere toracică [3,4].
- În scop terapeutic, în pleureziile mari, asociate cu dispnee și deplasarea structurilor mediastinale spre partea contralaterală (modificări decelabile radiologic). În acest caz nu este recomandată evacuarea unei cantități mai mari de 1500 ml datorită riscului de apariție a edemului de rexpansiune (edem ex vacuo). Deși frecvența acestuia este relativ redusă (< 1%), mortalitatea mare (> 20%) explică precauțiile in ceea ce privește cantitatea evacuată. La nevoie, puncția se poate repeta după câteva ore dacă nu au apărut complicații [3,4].

Contraindicații ale toracocentezei [1,2]

1. Absolute – nu există
2. Relative – cantitate redusă de lichid pleural sau ventilatie cu presiune pozitivă (risc de pneumotorace)

- Coagulopatii necorectate (INR > 1,5, APTT > 2 ori limita normală), trombocitopenie (< 50 000/ mm^3) – risc de sângerare
- Dermatita sau celulita la locul de elecție al puncției
- Lipsa de experiență a operatorului

Puncția pleurală este o etapă obligatorie în diagnosticul colecțiilor pleurale lichidiene, fiind realizată cu scopul obținerii lichidului pleural pentru studiul său bio-fizico-chimic, bacteriologic, citologic.

Înainte de efectuarea puncției pleurale este necesarea obținerea acordului pacientului, după

informarea acestuia despre necesitatea manoperei, dar și a riscurilor pe care le presupune.

Tehnica constă în puncționarea spațiului pleural cu evacuarea conținutului acestuia, după alegerea punctului de electie în zona declivă, cu matitate francă (pe linia axilară posterioară în pleureziile marii cavități, cu două spații intercostale sub limita superioară a matității). Triunghiul de siguranță, respectiv zona în care pachetul vasculo-nervos intercostal este protejat cel mai bine de șanțul subcostal, este delimitat anterior de marginea laterală a mușchiului mare pectoral, posterior de marginea laterală a mușchiului latissimus dorsi, inferior de spațiul intercostal V și superior de baza axilei [2,4].

Metoda este precedată de examinarea radiografică cel puțin din două incidențe sau /și după un reperaj ecografic (reperajul preferîndu-se în condițiile unei colecții reduse cantitativ sau închistate) [5].

Pacientul se află în poziție șezândă cu brațele sprijinite în fața sau cu mâna deasupra capului, pentru a lărgi spațiile intercostale. Dacă starea clinică o impune, pacientul va fi poziționat în decubit lateral.

Puncția este practicată după premedicație cu un sedativ și atropinic, în anestezie locală dinspre tegument spre pleură (strat cu strat), prin infiltrarea profundă a structurilor (tegument, țesut celular subcutanat, periost, mușchi intercostali, pleura parietală) cu xilină 1% (5-10 ml). Adițional anesteziei, o ușoară sedare cu midazolam sau lorazepam, poate fi benefică în unele cazuri, pentru a reduce anxietatea legată de puncție.

După alegerea spațiului intercostal pentru puncție, se dezinfectează cu soluție iodată, se ia cu mîna dreaptă seringă și se repereză cu indicele de la mîna stîngă (dezinfectată cu iod) marginea superioară a coastei, pe lîngă care se pătrunde în spațiul intercostal cu mișcări precise. In acest fel se evită lezarea mănunchiului vasculonervos intercostal dispus în șanțul subcostal al marginii inferioare a coastei.

Se utilizează un ac de puncție de calibru potrivit, în funcție de grosimea peretelui toracic și de consistența lichidului (serocitrin, purulent). Este de preferat a se puncționa polul inferior al pungii, deoarece aici se găsește partea mai consistentă a conținutului pleural care va fi supusă ulterior examinărilor de laborator.

În funcție de unele situații particulare, puncția pleurală poate fi urmată de evacuarea parțială sau totală a conținutului lichidian, fapt care impune de la bun început utilizarea unor piese intermediare între ac și seringă de tipul robinetului sau cu ajutorul aspiratoarelor, pentru a permite evacuarea lichidului în condiții închise [3,5].

Cantitatea de lichid necesară a fi evacuată la puncție depinde de anumiți factori. De exemplu în pleurezia simplă sero-fibrinoasă acută evacuarea rapidă sau a întregii cantități, determină o presiune negativă intrapleurală care se poate transmite plămînului și mediastinului și care pot să culmineze cu manifestările edemului ex vacuo. Pe de altă parte, empiemul complicat cu fistulă pleuro-bronșică impune evacuarea totală de la început [2,4,5].

Complicațiile toracocentezei sunt [5]:

1. Imediate - durere la locul puncției, pneumotorace, hemotorace, injurie viscerală (puncționarea ficatului sau splinei), reflex vasovagal, efecte adverse ale premedicației sau alergii la substanțele dezinfectante folosite.

2. Tardive – infecții tegumentare, infectarea conținutului pleural cu transformarea acestuia în empiem, diseminarea celulelor maligne pe traiectul puncției (în mezotelioame).

Cu o tehnică corectă și ghidaj ecografic, procedura este bine tolerată șsi complicațiile sunt reduse. Efectuarea radiografiei după manoperă poate fi utilă în depistarea precoce a complicațiilor imediate.

Edemul ex vacuo, complicație rară a reexpansiunii unui plamân colabat, este urmarea tipică a evacuării unei colecții pleurale mari sau a unui pneumotorace complet. Acesta apare de obicei atunci când plămânul a fost colabat o durată mai lungă de timp, dar poate fi intâlnit si după colabări de scurtă durată.

În 2/3 din cazuri edemul apare în prima oră după reexpansiune, iar in celelalte cazuri în aproximativ 24 de ore. În majoritatea cazurilor edemul este distribuit difuz, dar se citează si cazuri de edem localizat numai în partea de plamân reexpansionat [6].

Tabloul clinic variază de la forme asimptomatice, în care apar doar modificări radiologice, pâna la forme severe de insuficiență cardio-respiratorie. Mani-

festările clinice includ dispnee, tahipnee, tahicardie, cianoză, tuse cu sputa roz-aerată sau franc hemoptoică, durere toracică, hipotensiune. La auscultație pot fi prezente raluri bronșice crepitante. Evoluția este de obicei autolimitată, simptomele disparând dupa cîteva zile, maximum o saptamână. Ocazional sunt intalnite semne de insuficientă respiratorie ireversibilă, hipotensiune, disfuncție cardiacă sau stop cardiac. Mortalitatea este in jur de 20% si se datoreaza complicațiilor hipoxemiei [6,7].

Etiopatogenia a fost intens dezbatută de-a lungul anilor, mecanismele dezvoltarii edemului fiind:

- creșterea presiunii hidrostatice intravasculare a plamânului reexpansionat ca răspuns la presiunea intrapleurală negativă;
- creșterea permeabilitații vasculare pulmonare datorită intinderii mecanice a vaselor din microcirculația pulmonară si tensiunii din pereții alveolari datorată presiunii negative intrapleurale;
- alterarea permeabilitțtii membranei capilare datorita injuriei hipoxice a plamânului atelectatic [8,9].

Deși au existat rezultate experimentale care sugerau că injuria hipoxică este mecanismul predominant de aparitie a edemului, nu sunt dovezi clinice suficiente care să ateste acest lucru.

Rezultate experimentale recente sugerează că edemul ex vacuo este rezultatul alterării permeabilitații vasculare de către injuria hipoxică a plămânului atelectatic și că atât riscul dezvoltării edemului cât și severitatea acestuia cresc proporțional cu durata colapsului pulmonar și a hipoxiei.

În timpul cât plamânul este colabat, hipoxia determină scăderea consumului de oxigen la nivel mitocondrial si dezvoltarea unui mecanism anaerob. Ca urmare, cresc două enzime intracelulare, xantin-oxidaza și aldehid-oxidaza, care după reexpansionarea și reoxigenarea plămânului hipoxic, produc radicali liberi de oxigen. Aceștia distrug epiteliul alveolar și celulele endoteliale, cauzând creșterea permeabilității vasculare. Neutrofilele activate se dovedesc a fi o sursă majoră de radicali liberi după reexpansiune [9].

Factorii de risc pentru dezvoltarea edemului pulmonar ex vacuo:

- volum crescut al colectiei pleurale
- colecție pleurală veche cu atelectazie cronică
- evacuarea rapidă a unei mari cantități de lichid
- obstrucție bronșică
- pierderea surfactantului
- alterări ale permeabilității vasculare preexistente
- hipertensiune arterială pulmonară
- erorile tehnice.

Prevenirea apariției edemului - primul pas este observarea, corectarea și compensarea factorilor de risc ai pacientului. În hipertensiunea pulmonară sau la pacienții cu hipoxemie severă supuși toracocentezei sau drenajului pleural este recomandată evacuarea treptată, monitorizarea gazelor sanguine și administrarea de oxigen dacă este necesar.

Volumul de lichid care trebuie evacuat la o toracocenteză variază între 1000-1500 ml în funcție de diverși autori, dacă colecția pleurală este mai veche de 72 de ore. O strategie pentru evitarea edemului ex vacuo este monitorizarea presiunii din cavitatea pleurală în timpul evacuării, presiune care trebuie sa fie maximum $-20cmH_2O$, situație în care pot fi evacuate și volume mai mari de lichid (până la 5000 ml/toracocenteza) [7].

Simptomele clinice în timpul evacuării colecțiilor pleurale, precum tuse persistentă, durere toracică sau dispnee trebuie considerate ca indicatori de întrerupere a manoperei, deoarece aceștia pot indica o reducere a presiunii intrapleurale mai mică de $-20\ cmH_2O$, mergând pana la $-50\ cmH_2O$.

E important de știut că acestea nu sunt semne și simptome directe ale edemului ex vacuo; totuși, dacă apar asociat toracocentezelor cu evacuarea unei cantități de lichid mai mare de 1500 ml sunt indicații directe de oprire a procedurii. În timpul drenajului pleural, folosirea water stamp minimalizeaza riscul apariției edemului ex vacuo, mai ales atunci cand colapsul pulmonar depășește 3 zile. Presiunea negativă în drenajul pleural trebuie utilizată numai după 24-48 de ore de la drenaj, evitându-se astfel riscul de edem ex vacuo [6,9].

Tratamentul edemului ex vacuo constă în măsuri suportive și se bazează pe suportul ventilator (pe căi invazive sau neinvazive), oxigenoterapie,

asociat cu reechilibrare hemodinamica cu fluide şi monitorizarea presiunii capilare pulmonare cu ajutorul cateterului Swan-Ganz, cu utilizarea agenţilor inotropi pozitivi şi eventual a diureticelor.

Pentru pacienţii cu hipoxemie severă şi progresivă şi detresă respiratorie, obiectivul principal al tratamentului este scăderea şuntului intrapulmonar ipsilateral nou creat. Tratamentul în cazurile grave constă în intubaţie şi ventilaţie mecanică cu presiune pozitivă expiratorie.

Perspective de viitor - unele medicamente folosite în practica clinică (AINS: indometacin, ibuprofen şi analogii de prostaglandine: misoprostol) sunt utilizate pentru efectele lor antiinflamatoare şi protectoare celulare.

Studiile experimentale efectuate pe animale susţin ca anticorpii monoclonali anti IL-8 previn infiltraţia neutrofilică şi leziunile acute pulmonare induse de procesele de reperfuzie care urmează proceselor ischemice, sugerând că folosirea lor la pacienţii cu risc crescut pot constitui o terapie protectivă efectivă [8,9].

Examenul lichidului pleural

Lichidul pleural extras prin puncţie este supus examenului macroscopic, biochimic, citologic şi bacteriologic, scopul principal fiind stabilirea diagnosticului etiologic al pleureziei.

1. Aspectul lichidului pleural este important de urmărit, oferind în unele situaţii,relaţii importante asupra etiologiei

- lichid serocitrin - aspectul cel mai frecvent întîlnit, pentru stabilirea etiologiei fiind necesare investigaţii complexe biochimice, citologice şi bacteriologice
- lichid cu aspect hemoragic - este necesară efectuarea hematocritului, din lichidul pleural şi din sîngele periferic
  - Ht_{pl} / Htser > 0,5 → hemotorace
  - Ht_{pl} < 1% → nesemnificativ
  - Ht_{pl} / Ht_{ser} < 0,5 → etiologia mai frecventă este neoplazică, post pericardiotomie, post embolism pulmonar sau traumatică, neputând fi excluse şi alte cauze cum ar fi: tuberculoza, bolile de sistem, etc.
- lichid cu aspect lăptos sau tulbure - se realizează centrifugarea acestuia cu analizarea supernatantului:
  - supernatant clar → turbiditatea lichidului s-a datorat celulelor sau detritusurilor celulare prezente la acest nivel
  - turbiditatea lichidului persistă → conţinut lipidic este crescut, diagnosticul fiind de chilotorax sau pseudochilotorax, distincţia între aceste două entităţi fiind posibilă prin măsurarea nivelului de trigliceride şi colesterol în lichidul pleural, primele fiind crescute în chilotorax [10,11].

2. Mirosul lichidului pleural are semnificaţie în special în următoarele două situaţii:

- miros fetid, putrid → empiem pleural produs de germeni anaerobi
- miros amoniacal → urinotorax (nivelul creatininei din lichidul pleural este crescut faţă de cel din sîngele periferic) [10].

3. Examenul biochimic

Principalul deziderat este stabilirea naturii exsudative sau transudative a lichidului pleural, pentru acest lucru fiind necesară urmărirea unor parametrii biochimici specifici. Dintre criteriile propuse in acest scop, cel mai des utilizate datorită sensibilităţii si specificităţii crescute sunt criteriile Light, pentru stabilirea naturii exsudative a lichidului pleural fiind necesară îndeplinirea cel puţin a unei condiţii din următoarele:

- $Proteine_{pl}$ / $proteine_{ser}$ > 0,5
  - LDH_{pl} / LDH_{ser} > 0,6
  - LDH_{pl} > 2/3 LDH_{ser} (VN LDH seric=234–460 U/L)

Dacă nici unul dintre criteriile menţionate nu este îndeplinit, lichidul pleural va fi etichetat ca transudat. Folosind criteriile Light, s-a raportat o sensibilitate de 98% şi o specificitate de 77% în determinarea naturii exsudative a lichidului [11, 12].

Unul dintre dezavantajele utilizării acestor criterii este reprezentat de diagnosticarea „falselor exsudate" (ex. colecţiile pleurale transudative din cadrul insuficienţei cardiace decompensate, după administrarea de diuretice, datorită resorbţiei mai rapide a apei în comparaţie cu conţinutul proteic) [12,13,14].

În acest caz, Roth recomandă măsurarea diferenței dintre nivelele serice și pleurale ale albuminei, o valoare de > 1,2 indicînd prezența unui transudat cu o specificitate de 99% [10].

Au mai fost propuse și alte criterii adiționale de diferențiere, însă cu o acuratețe diagnostică mai scăzută:

- $Colesterol_{pl}$ > 43 mg/dl (1,10 mmol/l)
- $Colesterol_{pl}$ / $Colesterol_{ser}$ > 0,3
- $Bilirubina_{pl}$ / $Bilirubina_{ser}$ > 0,6

După stabilirea naturii exsudative, respectiv transudative a colecției pleurale, următorul pas este stabilirea etiologiei acesteia, în strînsă relație cu datele anamnestice și examenul obiectiv efectuat [11,13,14].

Acumularea de lichid în spațiul pleural este datorată în general unuia dintre următorii factori [11]:

- creșterea producției de lichid pleural
  - creșterea presiunii hidrostatice (insuficiența cardiacă congestivă)
  - scăderea presiunii coloid-osmotice (ciroza hepatică, sdr. nefrotic)
  - creșterea permeabilitatii capilare (inflamații, neoplazii)
  - scăderea presiunii în spațiul pleural (atelectazie)
  - pasajul lichidului din cavitatea peritoneală prin defecte diafragmatice (ascita)
- scăderea resorbției lichidului pleural
  - obstrucția limfaticelor pleurale
  - creșterea presiunii venoase sistemice, urmată de scăderea drenajului limfatic (sdr. de venă cavă superioară)
  - flux limfatic scăzut (hipoptiriodism, neoplazii)

Transudatele sunt determinate de dezechilibrul dintre presiunea hidrostatică și cea osmotică, etiologia lor fiind reprezentată de un număr relativ restrâns de afecțiuni. Spre deosebire de acestea, exsudatele aparțin unei palete etiologice mult mai largi, pentru diagnostic necesitând extinderea investigațiilor paraclinice [14,15,16].

Cauze mai frecvente de **transudate**

- insuficiența cardiacă congestivă
- ciroza hepatică
- sindromul nefrotic
- atelectazie
- dializa peritoneală
- mixedem
- pericardita constrictivă
- embolism pulmonar

Cauze frevente de **exsudate**

- cauze infecțioase – bacteriene, fungice, virale, parazitare
- neoplazii – metastaze pleurale, mezoteliom, limfom pleural
- cauze cardiace – post by-pass coronarian, sindromul post injurie cardiaca (Dressler)
- embolism pulmonar
- boli de colagen – poliartrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, sindromul Churg-Strauss, granulomatoza Wegener
- afecțiuni gastrointestinale – abcese hepatice, subfrenice, splenice, perforații esofagiene, pancreatite, chirurgie abdominală
- cauze obstetrice și ginecologice – sarcina, postpartum, sindromul Meigs, endometrioza
- medicamentoase – nitrofurantoin, dantrolene, metysergid, amiodarona, metotrexat
- diverse – expunere la asbest, sindromul unghiilor galbene, sarcoidoza, uremia, amiloidoza, sindromul de detresa respiratorie acută, iatrogen
- hemotorax
- chilotorax

Parametrii biochimici

În funcție de utilitatea și accesibilitatea acestora in stabilirea etiologiei revarsatului pleural, examinările efectuate din lichidul pleural pot fi clasificate după cum urmează [10,11]:

Examinări uzuale

- proteine totale
- lactat dehidrogenaza (LDH)
- glucoza
- pH

Examinări speciale (în funcție de etiologia suspectată)

- amilaza
- colesterol, trigliceride
- ac hialuronic
- adenozin dezaminaza (ADA)

- IFNγ
- Markeri tumorali
- Complement, factor reumatoid, anticorpi antinucleari
- Procalcitonina
- NT proBNP

Proteinele (VN 1-1,5 g/dl)

Determinarea nivelului proteic are o importanță crescută în diferențierea exsudatelor de transsudate, dar cu un aport redus în stabilirea etiologiei revărsatului pleural. Determinarea calitativă a acestora (reactia Rivalta) este puțin utilizată în prezent, preferându-se exprimarea cantitativă a proteinelor totale.

Lichidul pleural cu un conținut proteic > 35g/l reprezintă un exsudat, în timp ce un nivel al proteinelor < 25g/l este sugestiv pentru un transudat, în condițiile unei proteinemii normale. In cazul valorilor proteice cuprinse între 25-35 g/l este necesară aplicarea criteriilor Light, proporția transsudatelor fiind ușor crescută față de cea a exsudatelor între aceste valori [11,12].

LDH (VN < 50% din valoarea LDH seric)

Nivelul acestei enzime este semnificativ crescut în pleureziile de natură inflamatorie, fiind datorat în special lizei PMN. Determinarea în dinamică a LDH oferă relații asupra evoluției inflamației pleurale (valoarea sa crește odată cu accentuarea procesului inflamator).

În cazul în care valorile LDH sugerează un exsudat, iar raportul proteinepl/proteineser este tipic pentru un transudat, etiologia mai probabilă a pleureziei este malignă sau secundară pneumoniei cu Pneumocistis carinii [10,13].

Glicopleuria (VN ~ glucoza serică)

Valoarea glucozei din lichidul pleural trebuie analizată comparativ cu cea sangvină. O valoare scăzută a glucozei se poate datora metobolismului accelerat al acesteia (în cazul proceselor inflamatorii) sau transferului redus în spațiul pleural (invazia tumorală la nivelul pleurei viscerale în cazul proceselor maligne).

Scăderea nivelului glucozei în lichidul pleural < 60 mg/dl se întâlnește în pleureziile din următoarele afecțiuni: TBC, neoplazii, poliartrită reumatoidă (de obicei < 30 mg/dl), pneumonie, lupus eritematos, sindromul Churg – Strauss. Valorile reduse (< 40 mg/dl) în cazul pleureziilor parapneumonice denotă o evoluție nefavorabilă a acestora, cu risc crescut de transformare purulentă [10,11].

pH-ul pleural (VN 7,60-7,66)

Valorile normale, cu ușoară tendință la alcaloză se datorează acumulării de bicarbonat în spațiul pleural. Determinarea acestui parametru este utilă în monitorizarea evoluției pleureziilor parapneumonice, când scăderea sub 7,20 este un factor de prognostic nefavorabil, marcând oportunitatea instituirii drenajului pleural. În cazul proceselor inflamatorii pleurale, nivelul redus al pH-ului este datorat acumulării de metaboliți acizi rezultați din degradarea accelerată a glucozei (CO_2, ac lactic).

Afectarea neoplazică a pleurei determină o reducere a pH-ului, explicată prin eliminarea deficitară a ionilor de H ca urmare a implicării limfaticelor pleurale în procesul tumoral. Un pH < 7,3 este de regulă asociat cu o extindere semnificativă a procesului tumoral malign la nivelul pleurei, reprezentînd un factor de prognostic nefavorabil.

Recoltarea lichidului pleural în vederea determinării pH-ului necesită îndeplinirea unor condiții: seringă heparinizată, transport în condiții de anaerobioză și prelucrare imediată.

Semnificația acestui marker este scăzută în cazul alterării pH-ului sistemic sau în infecții cu Proteus spp, care determină alcaloză metabolică locală.

Alte afecțiuni asociate cu scăderea pH-ului din lichidul pleural: rupturile esofagiene, poliartrita reumatoidă, tuberculoza, neoplazii, hemotorace, LES, urinotorax (singura cauză de pleurezie transsudativă cu pH scăzut) [10,17,18].

Amilaza (VN 60-180 U/L)

Nivelul amilazei în lichidul pleural este considerat crescut dacă depășește valoarea serică maximă sau dacă raportul $amilaza_{pl}/amilază_{ser} > 1$. Valoarea crescută a acestei enzime poate fi determinată de următoarele afecțiuni: pancreatita acută, pseudochist pancreatic, sarcină ectopică ruptă, perforație esofagiană, determinare malignă secundară pleurală (mai frecvent adenocarcinom).

Analiza izoenzimelor este utilă în diferențierea cauzelor posibile ce au dus la creșterea amilazei, în

cazul afectării maligne și a rupturii esofagiene crescând izoamilazele salivare, în timp ce în patologia abdominală se remarcă o creștere a izoamilazelor pancreatice [11,18].

Colesterol și trigliceride

Determinarea valorilor acestora este importantă în diferențierea între chilotorax și pseudochilotorax, ambele tipuri de revărsate pleurale având aspect albicios, lăptos.

Chilotoraxul reprezintă acumularea de limfă în spațiul pleural, diagnosticul fiind sugerat de un nivel al trigliceridelor > 110mg/dl asociat unei valori normale a colesterolului.

Pseudochilotoraxul defineste revărsatul pleural ce mimează aspectul chilotoraxului, dar fără a întruni criteriile biochimice specifice acestuia. În acest caz colesterolul are valori > 200 mg/dl, uneori chiar > 1000 mg/dl, trigliceridele fiind în limite normale, sau chiar scăzute. Originea colesterolului este incerta, fiind atribuita frecvent distructiei celulelor inflamatorii din pleureziile vechi [11,19,20].

Adenozin dezaminaza (ADA) - parametru biochimic semispecific, reprezentat de o enzimă de natură inflamatorie exprimată preponderent de LT activate. Izoenzima ADA_2 reflectă activarea macrofagelor. Valori crescute ale acesteia > 47 U/ml sunt sugestive pentru pleurezia tuberculoasă, dar se pot întîlni de asemenea în neoplazii, poliartrita reumatoidă, pneumonii, empieme [10,18].

Acidul hialuronic (AH)

Nivele crescute ale acestui parametru în lichidul pleural > 1 mg/ml au fost decelate în cazul mezotelioamelor maligne, însă în ciuda unei specificități semnificative, sensibilitatea este modestă, testul nefiind recomandat ca examinare de rutină [11,19].

NT proBNP

Utilitatea acestui marker în diagnosticul pleureziilor de origine cardiacă poate fi aplicată în câteva situații.

Dacă probabilitatea pretest a pleureziei de origine cardiaca este mare și diagnosticele alternative sunt puțin probabile, puncția pleurală poate fi evitată, nivelul seric al markerului fiind suficient pentru diagnostic.

Dacă probabilitatea pretest este mică, o valoare crescută a acestui marker poate avea utilitate diagnostică. De asemenea, poate fi folosit în stabilirea etiologiei transudative a colecțiilor pleurale, când în urma aplicării criteriilor Light caracterul este de exsudat la un pacient cu insuficiența cardiacă congestivă decompensată [21].

Procalcitonina (PCT)

Acesta reprezintă un biomarker util în disgnosticul pleureziilor infecțioase, mai ales pentru a stabili severitatea infecției și modificarea antibioterapiei la pacienții spitalizați.

O valoare prag de 0,17 ng/ml a fost stabilită pentru a diagnostica etiologie infecțioasă a pleureziei cu o specicitate de 76% și o sensibilitate de 80% [22].

4. Examenul citologic

Celularitatea normală din lichidul pleural este reprezentată de celule din torentul sangvin și celule mezoteliale, în proporții variabile.

Celule totale 1000-4500/mm^3
- Celule mezoteliale 3-60%
- Monocite 30-75%
- Limfocite 2-30%
- Granulocite 10%

Celularitatea totală are o valoare scăzută în stabilirea diagnosticului etiologic al pleureziei. Un număr de celule nucleate < 500/μl este caracteristic transudatelor, în timp ce o celularitate totală > 50 000/μl indică o infecție bacteriană severă. Valori cuprinse între 25 000-50 000//μl se întâlnesc în pleureziile parapneumonice necomplicate, pancreatitele acute și infarctul pulmonar [11,20].

Celularitatea diferențiată

La nivelul lichidului pleural se pot întâlni în condiții patologice *celule sangvine* (hematii, leucocite, etc.), *celule mezoteliale descuamate* și *celule maligne*, în diverse proporții.

Leucocitele totale din lichidul pleural au valoare scăzută în stabilirea etiologiei colecției. Majoritatea transudatelor au un număr de leucocite < 1000/mm^3, în timp ce exsudatele depășesc această valoare. O leucocitoză totală > 10000/mm^3 este frecvent întâlnită în pleureziile parapneumonice, dar și în alte afecțiuni, incluzând embolismul pulmonar, pancreatita, tuberculoza, lupusul eritematos sistemic (LES) [10,17].

Polimorfonucleatele (PMN) se acumulează rapid în lichidul pleural în primele faze ale inflamației,

prin migrarea din torentul sangvin sub influenţa factorilor chemotactici secretaţi de macrofage şi celulele mezoteliale. Un procent de PMN > 70% poate fi întâlnit în pleurezile parapneumonice, embolism pulmonar, pancreatita, abces subfrenic, asbestoza pleurală benignă, fazele iniţiale ale pleureziei tuberculoase [10,11,19].

Limfocitele (L) în proporţie crescută în lichidul pleural (> 50%) sunt caracteristice infecţiilor subacute /cronice şi afecţiunilor maligne. Deşi pleureziile tuberculoase sunt caracterizate de o limfocitoză crescută în lichidul pleural, aproximativ 10% dintre acestea au o predominenţă neutrofilică. Printre afecţiunile caracterizate de un procent crescut al limfocitelor în lichidul pleural se numără limfoamele, sarcoidoza, pneumopatiile virale, poliartrita reumatoidă, chilotoraxul, tumorile pleurale primitive sau secundare. Tipul de limfocite cel mai frecvent întîlnit este reprezentat de LT (în special LT $CD4^+$), în 70-80% din cazuri. Predominenţa LB orientează spre o afecţiune hematologică (leucemie limfatică cronică, limfom non Hodgkin) [11,19].

Eozinofilele prezente în lichidul pleural în proporţie de pînă la 10% se pot datora traumatismului pleural produs în timpul toracocentezei. O valoare a eozinofiliei crescută semnificativ poate fi secundară prezenţei aerului sau sîngelui în spaţiul pleural. După excluderea acestor două posibilităţi, etiologia mai frecventă a eozinofiliei pleurale este reprezentată de parazitoze, pneumonii, tuberculoza, infarct pulmonar, asbestoza pleurala benigna, sindromul Churg Strauss, limfoame, pleurezii de cauză medicamentoasă [11,20].

Monocitele in număr crescut în lichidul pleural indică de regulă prezenţa unui proces inflamator cronic la nivelul pleurei. Etiologiile mai probabile în cazul predominenţei monocitare sunt embolia pulmonară, afecţiunile maligne, tuberculoza, infecţiile virale [10,11].

Macrofagele au un rol important în fagocitoza locală, uneori în urma înglobării detritusurilor celulare iau aspect de „inel cu pecete", ducând la diagnosticul diferenţial cu celulele maligne. Prin activare locală macrofagele eliberează metaboliţi activi ai oxigenului, enzime catabolice şi factori chemotactici pentru PMN, eozinofile, ducînd la acumularea în spaţiul pleural de elemente toxice pentru ţesutul conjunctiv subjacent. Pe de altă parte intervin în procesele de reparare tisulară, secretând factori de creştere a fibroblaştilor [11,20].

Hematiile sunt prezente în mod frecvent în lichidul pleural, chiar dacă acesta nu are aspect macroscopic sangvinolent. Lichidele pleurale sero sangvinolente au un hematocrit de ~ 2%, în timp ce în cazul hemotoracelui, acesta este de minim 20% în valoare absolută sau mai mare decît jumătate din hematocritul sangvin [20].

Celulele mezoteliale sunt prezente în proporţii diferite în lichidul pleural, uneori, în special în cazul pleureziilor vechi putând duce la confuzii cu celulele neoplazice. În accepţiunea lui RW Light, prezenţa lor în număr mare (peste 5%) face puţin probabilă etiologia tuberculoasă a pleureziei [10,11].

Celulele tumorale sunt descoperite cu o acurateţe de 60-90% în cazul pleureziilor neoplazice, detectarea acestora depinzând de cantitatea de lichid examinată, tehnica de examinare, tipul histologic al tumorii şi nu în ultimul rând de experienţa examinatorului.

Pentru examinarea citologică lichidul pleural trebuie recoltat pe mediu anticoagulant şi prelucrat cât mai rapid pentru a împiedica modificările celulare ce pot cauza confuzii cu celulele neoplazice. De asemenea, este indicată obţinerea a cel puţin trei eşantioane de lichid pleural prin toracocenteze succesive şi examinarea atât pe lamă, cât şi după includerea în parafină, pentru a creşte sensibilitatea şi specificitatea testului [10,11,20].

Prezenţa celulelor maligne în lichidul pleural este direct proporţională cu implicarea pleurei în procesul tumoral. Scăderea glucozei (< 60 mg/dl) şi a pH-ului (< 7,2) în cazul unei pleurezii suspect neoplazice este asociată cu un procent crescut de confirmări citologice, aceşti markeri biochimici indicând extinderea tumorală la nivel pleural. Dintre tipurile histologice tumorale, o sensibilitate crescută a citologiei se descrie în cazul adenocarcinoamelor [11].

Ca şi tehnici adiţionale citologiei clasice se descriu citometria de flux şi testele imunocitochimice.

Citometria de flux este utilă în diagnosticul limfomului pleural, obținîndu-se o omogenitate a populației celulare, reprezentată de limfocitele B.

Studiile imunocitochimice au rolul de a diferenția adenocarcinoamele metastazate în pleură de mezotelioamele maligne. Markerii specifici adenocarcinoamelor sunt reprezentați de CEA, Leu-M1, B72.3, Ber-EP4, iar în cazul mezotelioamelor maligne de calretinină și cytokeratina 5/6 [11,20].

5. Examenul bacteriologic

Examenul complet al lichidului pleural include obligatoriu analiza bacteriologică a acestuia, cuprinzînd:

- frotiu Gram și Ziehl Nielsen
- culturi pentru germeni nespecifici (aerobi și anaerobi) și micobacterii (pe medii solide și/sau lichide)
- teste genetice pentru detecatrea M tuberculosis (GENEXPERT, LPA)

Este util în special în cazul pleureziilor de natură bacteriană, când izolarea agenților patogeni permite instituirea tratamentului antibiotic țintit. Bacteriile anaerobe sunt frecvent implicate în apariția pleureziilor de cauza infecțioasă, necesitând cultivare pe medii specifice, iar în cazul unui tratament aplicat empiric antibioticele alese trebuie să acopere și acest spectru [10,11,19].

Examenul direct pentru BAAR este pozitiv într-un număr redus de cazuri (< 10%), necesitând completarea prin culturi pe medii specifice, obținîndu-se un procent de confirmări de ~20%. Dezvoltarea sistemelor radiometrice și non radiometrice de culturi pe mediu lichid (BACTEC, MB/BacT, MGIT) a permis detectarea Mycobacteriilor cu o acurateță de până la 50% [19,20].

BIBLIOGRAFIE

1. Heffner JE. Pleural effusions | Pleural Fluid Analysis, Thoracentesis, Biopsy, and Chest Tube, in Encyclopedia of Respiratory Medicine, 2006
2. Mittal MK, Baren J. Thoracentesis, in Comprehensive Pediatric Hospital Medicine, 2007
3. Beamer S, Smith ML. Optimal Processing of Diagnostic Lung Specimens, in Practical Pulmonary Pathology: A Diagnostic Approach (Third Edition), 2018
4. Wongkarnjana A, Gelberg J, Hambly N, Soja J, Jankowski M. Thoracentesis, in McMaster Textbook of Internal Medicine. Kraków: Medycyna Praktyczna. https://empendium.com/mcmtextbook/chapter/B31.IV.24 Last Updated: July 14, 2019
5. Boka K, Chief Editor: Guy W Soo Hoo. Pleural Effusion Workup,Updated: Dec 28, 2018
6. Boutin C, Guerin JC, Vallat JR, Ph. Astoul. « Exploration des maladies de la plevre », Revue de Malladie Respiratoire, Ed. Masson, Paris, 1992, nr. 9, pag. 81-97
7. Cohen M, Sahn SA. Resolution of pleural effusions, Chest 2001: 119: 1547-62
8. De Koster J, Lachman A, Sergysels R. „Les ponctions pulmonaires tranthoraciques", Rev. Mal. Respiratoire, 1992, nr. 9, pag. 69-79
9. Genofre EH, Vargas FS. „Reexpansion pulmonary edema" Journal de Pneumologia, vol 29 no.2 Sao Paolo, Mar/Apr 2003
10. Mihaiescu T, Grigoriu BD, Mitrofan C. Patologie pleurală, Ed Dan, Iași 2002
11. Light RW, Gary Lee YC. Textbook of Pleural Diseases, Ed Arnold, New York, 2003
12. Berkman N, Kramer MR. Diagnostic tests in pleural effusion – an update, Postgrad Med J 1993; 69:12-8
13. Tarn C Anne, Lapworth R. Biochemical analysis of pleural fluid: what should we measure, Ann Clin Biochem 2001; 38:311-322
14. Bartter T, Santarelli RJ, Pratter MR. Transudate vs exudate, Chest 1996;109: 1419-20
15. Vives M, Porcel JM, Vincente de Vera M, Ribelles E, Rubio M. A study of Light's criteria and possible modifications for distinguishing exsudative from transsudative pleural effusions, Chest 1996;109:1503-7
16. Heffner JE. Evaluating diagnostic tests in pleural space. Differentiating transudates from exsudates as a model. Clin Chest Med 1998; 19:277-93
17. Sahn SA, Good JT. Pleural fluid pH in malignant effusion: diagnostic, prognostic and therapeutic implications, Ann Intern Med 1988, 108: 345-349
18. Ionescu C. Bolile Pleurei, Editura Junimea, Iasi, 1982, 17-48
19. Loddenkemper R, Antony VB. Pleural Diseases, European Respiratory Monograph, 2002;7 (22)
20. Murray JF, Nadel JA. Disorders of the pleura, in Textbook of Respiratory Medicine, Editia a II a, Ed. W.B. Saunders, 1994
21. Surinder Janda and John Swiston. Diagnostic accuracy of pleural fluid NT-pro-BNP for pleural effusions of cardiac origin: a systematic review and meta-analysis, BMC Pulm Med. 2010; 10: 58
22. Yang-Ching Ko, Wen-Pin Wu, corresponding author Chi-Sen Hsu, Mong-Ping Dai, Chien-Chih Ou, and Chih-Hsiung Kao. Serum and Pleural Fluid Procalcitonin in Predicting Bacterial Infection in Patients with Parapneumonic Effusion J Korean Med Sci. 2009 Jun; 24(3): 398-402

14

TRATAMENTUL COLECȚIILOR PLEURALE PRIN PLEURODEZĂ

Nicoleta Arieșanu

Definiție. Pleurodeza reprezintă o procedură locală aplicată în cazul colecțiilor pleurale recurente, constând în realizarea unei simfize între pleura parietală și viscerală cu scopul de a desființa spațial pleural și a preveni astfel acumularea aerului sau a lichidului.

Indicațiile aplicării acestei metode sunt reprezentate de pleureziile cu tendință la recurentă după toracocenteză evacuatorie (atât de natură malignă cât și benignă) și pneumotoracele spontan recidivant.

Contraindicațiile pleurodezei sunt reprezentate de condițiile in care nu se obtine reexpansionarea completă a plămînului (trapped lung, drenaj pleural insuficient). Manometria pleurală permite măsurarea elestanței pleurale la sfârșitul procedurii de drenaj și astfel poate fi un factor predictor pentru reușita pleurodezei. O valoare finală a elastanței pleurale de ≥ 19 cm H_2O per litru de lichid pleural evacuat indică o mare probabilitate de eșec al pleurodezei datorită lipsei de reexpansiune pulmonară.

Contraindicație reprezintă si cantitatea de lichid pleural drenat mai mare de 150 ml, asocierea infecției pleurale și durata de viață mai mică de 3 luni.

Alți factori asociați cu lipsa de reușită a pleurodezei sunt radioterapia la nivelul toracelui și drenajul pleural prelungit peste 10 zile.

Factorii de risc pentru creșterea mortalității includ un indice Karnofsky < 50%, indice de masă corporală < 25 kg/m^2 și sexul masculin.

Tipuri de pleurodeze

1. Pleurodeza chimică – realizată prin introducerea în cavitatea pleurala a unui agent sclerozant prin intermediul unui tub inserat la acest nivel.

Indicațiile pentru acest tip de pleurodeză includ pleureziile maligne, pleureziile non maligne recurente (dializa peritoneală cronică, chilotorace, sindrom nefrotic, lupus eritematos, hidrotoracele hepatic si insuficiența cardiacă congestivă), pneumotoracele primar sau secundar recurent.

2. Pleurodeza mecanică – efectuată cu ajutorul toracoscopiei sau prin toracotomie.

Indicațiile pentru pleurodeza mecanică sunt similare cu cele anterioare, prezentând în plus avantajul tratării cauzei subjacente în timpul procedurii endoscopice sau chirurgicale (ex: rezecția bulelor sau chistelor subpleurale în cazul pneumotoracelui).

Condiții ce trebuie îndeplinite pentru o pleurodeză eficientă:

- colecția pleurală trebuie să fie simptomatică
- să se excludă prezenta „plămânului blocat"
- pleurodeza trebuie efectuată ca ultimă metodă de tratament, la acele cazuri la care nu mai există nicio altă alternativă terapeutică.

Pleureziile neoplazice reprezintă de departe cea mai frecventă indicație pentru pleurodeză. Aproximativ 75% din pleureziile paraneoplazice sunt datorate cancerului bronhopulmonar, cancerului mamar metastazat, cancerului ovarian și limfoamelor maligne, apariția colecției pleurale marcând diseminarea tumorală, respectiv depășirea stadiului chirurgical, singura opțiune rămânând chimioterapia sistemică. Pleurodeza trebuie luata în considerare la acei pacienți care nu sunt candidați pentru chimioterapie, sau la care aceasta a eșuat.

Condițiile de care trebuie să se țină seama înainte de a efectua pleurodeza în cazul pleureziilor neoplazice sunt:

- simptomatologia pacientului, mai precis dispneea, să se datoreze colecției pleurale; dacă dispneea nu se remite după toracocenteză, trebuie investigate alte cauze care ar putea-o determina, cum ar fi: limfangita carcinomatoasă, atelectazia, embolismul tumoral, etc.
- plamânul să fie complet reexpansionat după evacuarea lichidului; lipsa reexpansionării se poate datora obstrucției unei bronșii principale sau „plămânului blocat" prin fibrozarea pleurei sau extensie tumorală masivă la acest nivel;
- speranța de viață să fie satisfacatoare, nerecomandându-se traumatizarea pacientului aflat în stadiul terminal prin efectuarea pleurodezei. Având la baza rezultatele studiilor efectuate de Sahn si Good [15], se poate emite ipoteza conform căreia un pH < 7,20 si o glicopleurie < 60 mg/dl sunt corelate cu o durată de supraviețuire scazută (1-2 luni) și o rată crescută de esec al pleurodezei.

Pleureziile de natură benignă a căror caracter recurent impune efectuarea pleurodezei sunt în special cele care apar în insuficiența cardiacă, ciroză hepatică, sindrom nefrotic, chilotorax sau lupus eritematos sistemic.

Pneumotoracele spontan, atât primitiv cât și secundar, reprezintă o condiție benignă ce necesită frecvent simfizare pleurală. În abordarea terapeutică a acestor cazuri trebuie să fie luate în considerare urmatoarele aspecte:

- incidență crescută a pneumotoracelui spontan la pacienții tineri face necesară folosirea unor metode terapeutice care să permită efectuarea unei toracotomii în viitor (ex: pentru transplantul pulmonar), astfel fiind de preferat VATS (videotoracoscopia asistată) cu rezectia blebs-urilor sau a bulelor de emfizem; la pacienții vârstnici, cu pneumotorace spontan secundar se poate practica cu succes toracoscopia convențională urmată de abraziunea pleurală sau pleurodeza cu talc.
- ruptura bulelor de emfizem sau a blebs-urilor necesită intervenții specifice (ex: rezecția acestora prin VATS) pe lânga efectuarea pleurodezei, pentru a preveni recidivele;
- suprafața mare de mezoteliu normal la pacienții cu pneumotorax determină un raspuns mult mai amplu al pleurei la acțiunea agenților sclerozanți, astfel explicându-se necesitatea scăderii dozei acestora, concomitent cu creșterea dozei de analgezic.

Mecanismele celulare ale pleurodezei

Principalele procese ce duc la simfizarea celor doua foițe pleurale sunt inflamația acestora, urmată de fibroză, inițierea cascadei coagulării și diminuarea activității fibrinolitice la nivelul pleurei.

Imediat după instilarea agentului sclerozant în spațiul pleural, are loc un influx rapid al neutrofilelor, urmat de cel al macrofagelor, la acest nivel. Acumularea acestor elemente celulare se datorează eliberării de către celulele mezoteliale metabolic active a unor chemochine specifice cu tropism pentru neutrofile (IL-8), respective macrofage (MCP-1 macrophage chemotactic protein). Odată recrutate în spațiul pleural, neutrofilele și macrofagele sunt la rândul lor sursa de chemochine ce duc la perpetuarea procesului inflamator.

O altă treaptă importantă în procesul inflamator este reprezentată de exprimarea moleculelor de adeziune pe suprafața celulelor mezoteliale (ex. ICAM-1 intercellular adhesion molecule). Migrarea elementelor leucocitare prin mezoteliul inflamat, de

la nivelul compartimentului vascular spre spațiul pleural au loc prin procesul de haptotaxis.

Un alt fenomen important ce are loc în procesul pleurodezei este reprezentat de activarea coagulării și diminuarea fibrinolizei endopleurale ca răspuns la prezența locală a substanțelor sclerozante. Ipoteze recente susțin că reglarea balanței coagulare/fibrinoliză este realizată de către celulele mezoteliale, având un rol esential în reușita pleurodezei (eșecurile înregistrate în cazul pleureziilor neoplazice par a se datora creșterii activității fibrinolitice inițiate de celulele neoplazice din spațiul pleural). Activitatea fibrinolitică se exprimă prin nivelul dimerului D în lichidul pleural, înregistrându-se o scadere a acestuia la 24 de ore după instilarea agentului sclerozant, la pacienții la care pleurodeza a fost efectuată cu success. Rezultatul proceselor de coagulare, respectiv fibrinoliza, este reprezentat de formarea unui strat de fibrină între foițele pleurale, fiind primul pas în realizarea aderenței acestora.

Recrutarea și proliferarea fibroblastilor în spațiul pleural este un proces esențial în cadrul pleurodezei, ducând la obținerea unei adeziuni ferme între cele doua foițe pleurale. Fibroblastii sunt atrași la nivelul pleurei și activați prin intermediul factorilor de creștere prezenți în spațiul pleural: PDGF (platelet derived growth factor), bFGF (basic fibroblast growth factor) și TGF (transforming growth factor).

Toate procesele anterior amintite sunt condiționate de activitatea țesutului mezotelial normal, ceea ce explică rata crescută de esec înregistrată în cazul în care suprafata pleurala este în mare parte invadată de procesul tumoral.

Aspecte tehnice ale pleurodezei

Condiții necesare pentru efectuarea pleurodezei

Odată stabilită oportunitatea efectuarii pleurodezei este necesară evacuarea aerului sau a lichidului acumulate în spațiul pleural, pentru obținerea apoziției celor două foițe pleurale în vederea simfizării lor. Acest obiectiv se realizează prin aplicarea unui sistem de drenaj închis, pentru a preveni apariția edemului de reexpansiune. Dacă dupa 24 de ore de la instituirea sistemului de drenaj închis plamânul nu s-a reexpansionat, se trece la drenajul aspirativ pasiv, cu presiune negativă de intensitate redusă. Lipsa reexpansionării după drenajul aspirativ contraindică aplicarea agentului sclerozant, care în acest caz nu ar realiza decât o îngrosare a pleurei viscerale, compromițând funcția plamânului subjacent.

Drenajul pleural anterior pleurodezei se menține pâna când cantitatea de lichid drenată zilnic se reduce sub 100-150 ml, moment în care substanța scerozantă poate fi instilată, dacă radiografia toracică evidențiază reexpansionarea pulmonară. Efectuarea pleurodezei cât mai rapid după instituirea drenajului este de preferat, deoarece menținerea îndelungată a tubului de dren, care acționează ca factor iritant pentru pleura, determină formarea de aderențe și loculații, împiedicând obținerea unui rezultat satisfăcător.

După aplicarea agentului sclerozant, tubul de dren este clampat 1-2 ore, apoi se racordează unui sistem de drenaj aspirativ cu o presiune negativă progresivă, începând cu -2-5 cm H_2O și dublând valoarea la fiecare 3 ore, pâna la atingerea unei presiuni de -20 cm H_2O. Scopul acestui sistem de drenaj este în principal de a menține plamânul reexpansionat, suprimarea lui efectuându-se când cantitatea de lichid pleural drenată este de ~100 ml/24 de ore (~ la 2-3 zile după instilare). Dacă după 48-72 de ore cantitatea de lichid drenată se menține crescută (>250 ml/24 de ore), se poate recurge la repetarea aplicării agentului sclerozant.

Alegerea agentului sclerozant

Începând din 1906, când Spengler a efectuat prima pleurodeză folosind nitratul de argint la un pacient cu pneumotorace, și pâna în present s-au utilizat peste 30 de substanțe pentru realizarea pleurodezei. Pe această listă sunt incluse: talcul, antibiotice (tetraciclina, minociclina, doxiciclina), antimalarice (quinacrina, mepacrina), antineoplazice (bleomicina, mitomicina, thiotepa), agenți imunomodulatori (IFNα, IFNγ), iodopovidona, aur coloidal radioactiv, sânge autolog, agenți biologici (Corynebacterium parvum, bacil Calmette-Guerin), nitrat de argint.

Atributele agentului sclerozant ideal sunt: usor de administrat, sigur, ieftin și larg disponibil, însă nici unul dintre agenții cunoscuți nu le îndeplinește în totalitate. În continuare vom enumera câteva din

cele mai des utilizate subsţante pentru pleurodeza, împreună cu caracteristicile principale.

Talcul este considerat a fi cel mai indicat agent sclerozant, având în vedere rata de succes de peste 91% raportată de majoritatea studiilor, disponibilitatea largă, efectele secundare reduse şi preţul de cost satisfacător, comparativ cu alte subsţante. Studii recente au demonstrat un efect local antitumoral al talcului prin determinarea apoptozei celulelor maligne si prin alterarea balanţei angiostatice prin intermediul endostatinei.

Există două modalitaţi de efectuare a pleurodezei cu talc:

- pudrajul cu talc (talc poudrage), efectuat sub control toracoscopic, având avantajul vizualizarii cavităţii pleurale şi distribuţia uniformă a substanţei;
- talcul în suspensie (talc slurry), obţinut prin amestecarea pudrei de talc cu soluţie salină, se utilizează atunci când toracoscopia nu este disponibilă, dezavantajele metodei fiind o distribuţie neuniformă, cu acumularea în ariile declive ale spaţiului pleural.

Bleomicina. Deşi pare a fi mult mai eficientă în practica clinică decât studiile experimentale, utilizarea ei este limitată de pretul de cost crescut şi absorbţia sistemica ce creşte semnificativ riscul toxicităţii.

Tetraciclina înregistrează o rată de eficacitate între 45-77%, principalul dezavantaj fiind necesitatea unei analgezii puternice; de asemenea, s-a raportat un procent relativ crescut al recidivelor tardive.

Doxiciclina este mai eficientă decât tetraciclina, dar necesită repetarea dozelor, uneori pe o perioada mai mare de 2 saptămâni, durerile toracice fiind destul de intense.

Minociclina, cu o rată de success > 86% nu este recomandată pe scară largă din cauza efectelor adverse, printre care se numara sdr. vestibular şi hemotoracele.

Quinacrina se remarcă printr-o rată crescută a absorbţiei din spaţiul pleural, printre efectele sistemice numarându-se toxicitatea severă asupra SNC.

Nitratul de argint a fost primul agent sclerozant folosit pentru pleurodeză, rata de succes fiind superioară talcului, după unele studii experimentale (Hargas et all). Utilizarea sa este limitată de riscul crescut al infecţiilor pulmonare.

Factorul de creştere transformat β2 (TGF-β2) este cel mai recent agent sclerozant, rezultatele studiilor experimentale fiind promiţatoare, limita utilizării acestuia fiind reprezentată de preţul de cost extrem de ridicat.

Reacţiile adverse semnalate după efectuarea pleurodezei, în funcţie de severitatea acestora, pot fi clasificate în minore, respective majore.

Reacţiile adverse ***minore*** sunt reprezentate de durerea toracică şi febră.

Durerea toracică variază ca intensitate în funcţie de agentul sclerozant folosit, fiind moderată în pleurodeza cu talc, şi deosebit de intense când se foloseste bleomicina sau doxiciclina.

Febra apare mai frecvent după pleurodeza cu talc în 16-69% din cazuri, este de obicei sub 38°C, debutează la 4-12 ore după instilare şi nu durează mai mult de 72 de ore.

Printre reacţiile adverse ***majore*** se numară empiemul, aritmiile şi sindromul de detresă respiratorie al adultului.

Empiemul apare în cazul pudrajului cu talc cu o frecventă de 3%, iar la utilizarea suspensiei, până la 11% din cazuri. Dacă substanta folosită este sterilă şi tehnica este aseptică, incidenta empiemului se apropie de 0%. Ultimele studii arată o frecvenţa mai crescută a empiemului după pleurodeza cu bleomicină comparativ cu talcul.

Apariţia *aritmiilor supraventriculare* s-a raportat în special la pacienţii cu pleurezii neoplazice şi comorbidităţi asociate, fiind precipitate de inserţia tubului de dren sau de instilarea agentului sclerozant.

Sindromul de detresa respiratorie al adultului (SDRA) a fost menţionat în special în legatură cu pleurodeza cu talc, una dintre teoriile patogenetice incriminând absorbţia în circulaţia sistemică a particulelor de talc cu dimensiunea < 5μ. Alte cauze pentru dezvoltarea SDRA, pe lânga răspunsul inflamator sistemic datorat talcului ar putea fi: edemul pulmonar de reexpansiune, contaminarea bacteriană a preparatului de talc, medicaţia excesiva periprocedurală, statusul respirator şi/sau general afectat datorită afecţiunilor subjacente.

BIBLIOGRAFIE

1. Agrenius V, Chmielewska J, Widstrom O, Blomback M. Pleural fibrinolytic activity is decreased in inflammation as demonstrated in quinacrine pleurodesis treatment of malignant pleural effusions, Am Rev Respir Dis, 1989;144:1381-1385

2. Antony VB, Kamal MA, Godbey S, Loddenkemper R. Talc induced pleurodesis: rol of basic fibroblast growth factor (bFGF), Eur Respir J, 1997;10: 403 S

3. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, Buotin C, Goldstraw P, Hott J, Rodriguez-Panadero F, Sahn S.A. Management of malignant pleural effusion, Eur Respir J 2001;18:402-419

4. Banini BA, Alwatari Y, Stovall M, Ogden N, Gershman E, Shah RD, Strife BJ, Shojaee S, Sterling RK. Multidisciplinary Management of Hepatic Hydrothorax in 2020: An Evidence-Based Review and Guidance. Hepatology. 2020 Nov;72(5):1851-1863. [PubMed: 32585037]

5. Bartter T, Santarelli RJ, Pratter MR. Transudate vs exudate, Chest 1996;109:1419-20

6. Berkman N, Kramer MR. Diagnostic tests in pleural effusion – an update, Postgrad Med J 1993;69:12-8

7. Boutin C, Guerin JC, Vallat JR, Astoul Ph. « Exploration des maladies de la plevre », Revue de Malladie Respiratoire, Ed. Masson, Paris, 1992;9:81-97

8. Cohen M, Sahn SA. Resolution of pleural effusions, Chest 2001;119: 1547-62

9. De Koster J, Lachman A, Sergysels R. „Les ponctions pulmonaires tranthoraciques", Rev. Mal. Respiratoire, 1992;9: 69-79

10. Genofre EH, Vargas FS. „Reexpansion pulmonary edema" Journal de Pneumologia, vol 29 no.2 Sao Paolo, Mar/Apr 2003

11. Heffner JE. Evaluating diagnostic tests in pleural space. Differentiating transudates from exsudates as a model. Clin Chest Med 1998;19:277-93

12. Hoogewoud HM, Sadry F. « Ponction a l'aguille fine de lesions thoraciques sous guidage tomodensitometrique », Med et Hyg. 1993;51:1885-1859

13. Ionescu C. Bolile Pleurei, Editura Junimea, Iasi, 1982;17-48

14. Lee YC, Lane KB, Parker RE, et al. Transforming growth factor beta 2 (TGF-β2) produces effective pleurodesis in sheep with no systemic complications, Thorax, 2000;55:1058-1062

15. Light RW. Talc should not be used for pleurodesis, Am J Respir Crit Care Med, 2000;162:2024-2026

16. Light RW, O'Hara VS, Moritz TE, McElhinney AJ, Buts R, Hakenson CM, et al. Intrapleural tetracycline for the prevention of recurrent spontaneous pneumothorax, JAMA, 1999;264:2224-2230

17. Light RW, Gary Lee YC. Textbook of Pleural Diseases, Ed Arnold, New York, 2003

18. Loddenkemper R, Antony VB. Pleural Diseases, European Respiratory Monograph, 2002;7 (22)

19. Mihaiescu T, Grigoriu BD, Mitrofan C. Patologie pleurală, Ed Dan, Iași 2002

20. Mohammed A, Surani S. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health.StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Pleurodesis

21. Murray JF, Nadel JA. Disorders of the pleura, in Textbook of Respiratory Medicine, Editia a II a, Ed. W.B. Saunders, 1994

22. Nasreen N, Mohammed KA, Brown S, Su Y, Sriram PS, Moudgil B, Loddenkemper R, Antony VB: Talc mediates angiostasis in ma lignant pleural effusions via endostatin in duction. Eur Respir J 2007;29:761-76

23. Loddenkemper R, Antony VB. Pleural Dissseases, ERS, vol 7, sept. 2002; 120-153, 297-309

24. Rinaldo JE, Owens GR, Rogers RM. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc, J Thorac Cardiovasc Surg, 1983; 85: 523-526

25. Rodriguez-Panadero F, Antony VB. Pleurodesis: State of art, Eur Respir J 1997;10:1648-1654

26. Rodriguez-Panadero F, Segado A, Martin Juan J, Ayerbe R, Torres Garsia I, Castillo J. Failure of talc pleurodesis is associated with increased pleural fibrinolysis, Am J Respir Crit Care Med 1995;151:785-790

27. Sahn SA. Talc should be used for pleurodesis, Am J Respir Crit Care Med, 2000;162:2023-2024

28. Sahn SA, Good JT. Pleural fluid pH in malignant effusion: diagnostic, prognostic and therapeutic implications, Ann Intern Med 1988;108: 345-349

29. Sahn SA. Clinical value of pleural fluid pH, International Pleural Newsletter, 2003;2:4-8

30. Sarrazin R, Dyon JF. «La Mediastinoscopie», Rev. Mal. Resp. 1992;9: 99-110

31. Sudduth C, Sahn SA. Pleurodesis for nonmalignant pleural effusion, Chest, 1992;102:1855-1860

32. Tarn C Anne, Lapworth Ruth. Biochemical analysis of pleural fluid: what should we measure, Ann Clin Biochem 2001;38:311-322

33. Thevenet F, Mornex JF, Jarolin G, Gamondes JP, Brune J. «Biopsie pulmonaire chirurgicale», Rev. Mal. Respiratoire, 1992;9:111-116

34. Vives M, Porcel JM, Vincente de Vera M, Ribelles E, Rubio M. A study of Light's criteria and possible modifications for distinguishing exsudative from transsudative pleural effusions, Chest 1996;109:1503-7

35. Weissberg D. Talc pleurodesis: experience with 360 patients, J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106: 689-695

PARTEA SPECIALĂ

ANATOMIA ȘI FIZIOPATOLOGIA APARATULUI RESPIRATOR

PATOLOGIA PLEUROPULMONARĂ

1

ANATOMIA SISTEMULUI RESPIRATOR

Carmen Crivii

Introducere

Sistemul respirator reprezintă totalitatea structurilor care permit schimbul de gaze dintre organism și mediul înconjurător. Din punct de vedere anatomic, sistemul respirator cuprinde:

- **tractul respirator** – alcătuit din:
  - ***căi respiratorii***:
    - *extrapulmonare* – cavitățile nazale, faringele, laringele, traheea și bronhiile pulmonare,
    - *intrapulmonare* – bronhiile intrapulmonare, bronhiolele;
  - ***segmentul respirator pulmonar*** – unde au loc schimburile de gaze – *acinul pulmonar*, unitatea morfo-funcțională a plămânului, format din:
    - bronhiola respiratorie,
    - ductele alveolare,
    - sacii alveolari divizați în alveole;
- **structurile implicate în mișcările respiratorii**:
  - cutia toracică,
  - diafragma,
  - mușchii respiratori,
  - căile nervoase de control.

Tractul respirator (fig. 1.1) **se divide în**:

- ***tract respirator superior*** – include cavitățile nazale, faringele, laringele superior – până la nivelul corzilor vocale;

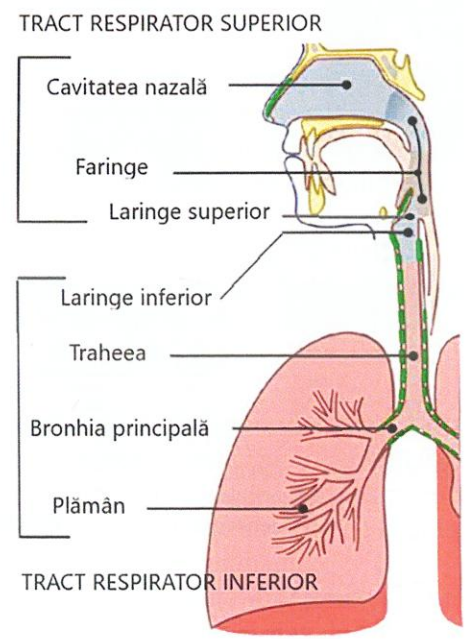


Fig.1.1. Tractul respirator

• ***tract respirator inferior*** – include laringele inferior corzilor vocale, traheea, bronhiile, bronhiolele.

Dezvoltarea pulmonară

Sistemul respirator este derivat din tubul intestinal primitiv - precursorul tractului gastro-intestinal. Tubul intestinal este o structură endodermică care se formează prin plierea discului embrionar și transformarea în embrion tridimensional.

În săptămâna a 4-a de dezvoltare, pe peretele anterior al tubului intestinal primitiv, apare un diverticul respirator, originea traheo-bronho-pulmonară [1]. Dezvoltarea unei creste longitudinale va duce la separarea tubului intestinal primitiv de diverticulul respirator, ceea ce va determina separarea celor două căi (fig. 1.2).

Diverticulul se bifurcă în doi muguri care devin bronhiile primare, stângă și dreaptă. Bronhiile primare proliferează pentru a da naștere bronhiilor secundare și terțiare. Stadiile dezvoltării sistemului respirator sunt prezentate în tabelul 1.1.

Căile respiratorii

Căile respiratorii extrapulmonare

Cavitatea nazală

Nasul, structura centrală a feței, prezintă o formă piramidal-triunghiulară cu un schelet osteocartilaginos alcătuit din oasele nazale, cartilajele alare ale aripilor nasului, cartilajele laterale și cartilajul septal.

Interiorul piramidei nazale formează cavitatea nazală care este divizată de septul median în ***două fose nazale***. Fosele nazale se deschid anterior, la exterior, prin două orificii – *narinele*, iar posterior, spre nazofaringe, prin două *coane*. Fosele nazale prezintă următorii pereți:

• peretele medial, *septul median*, este alcătuit din *lama perpendiculară* a etmoidului și vomer, completate anterior de *cartilajul septal* care se termină cu *septul fibros*, mobil;

• peretele inferior este format din palatal dur, alcătuit din *procesul palatin al maxilei* și *lama orizontală a palatinului*;

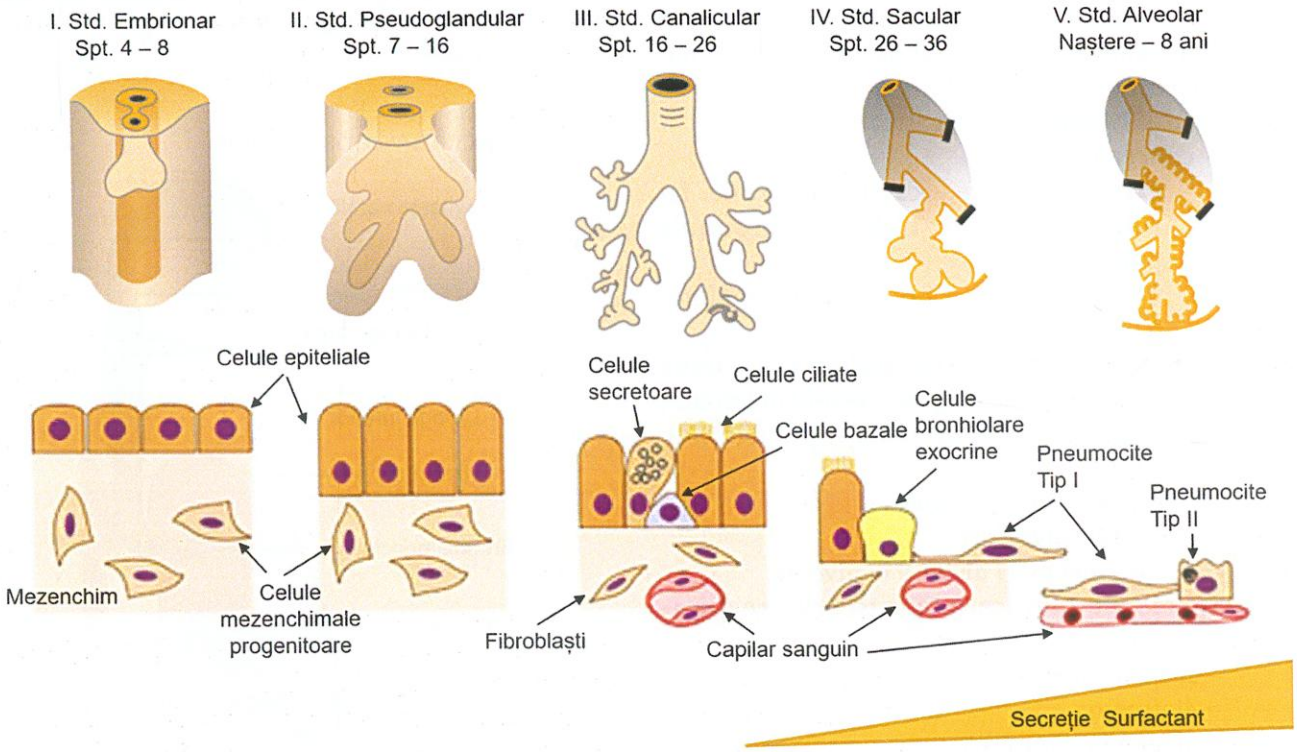


Fig.1.2. Stadiile dezvoltării pulmonare (Std. – stadiu; Spt. – săptămâna de dezvoltare) [după 2]

Tabel 1.1. Stadiile dezvoltării sistemului respirator [1]

Etape de dezvoltare	Stadiul de dezvoltare pulmonară	Vârsta gestațională	Caracteristici de dezvoltare
Organogeneza	Embrionic	Săptămânile 4-8	Apariția mugurelui respirator Diferențierea traheei și a bronhiilor
	Pseudoglandular	Săptămânile 7-16	Ramificarea bronhiilor Apariția bronhiolelor terminale Formarea unor porțiuni de parenchim pulmonar Apariția pneumocitelor de tip II
Diferențierea celulară	Canalicular	Săptămânile 16-26	Formarea periferiei pulmonare Divizarea fiecărei bronhiole terminale în 2 sau mai multe bronhiole respiratorii, care, la rândul lor se divid în 3-6 ducte alveolare Apariția pneumocitelor de tip I Dezvoltarea vascularizației
	Sacular	Săptămânile 26-36	Celulele cuboidale se subțiază și se aplatizează, venind în contact intim cu capilarele sanguine și limfatice Apar sacii terminali (alveolele primitive) Detectarea surfactantului în lichidul amniotic
	Alveolar	De la naștere până la vârsta de 8-10 ani	Formarea alveolelor mature, cu epiteliu bine dezvoltat, în contact cu endoteliul capilar Proliferarea și expansiunea plămânilor Pneumocitele de tip I sunt celule aplatizate, scuamoase, care efectuează schimbul de gaze (90% din epiteliul alveolar) Pneumocitele de tip II sunt celule cuboidale mai mari, care produc surfactant (10% din epiteliul alveolar)

• peretele superior este alcătuit posterior din *lama ciuruită a etmoidului*, iar anterior din *osul frontal* și *oasele nazale*;

• peretele lateral prezintă trei lame osoase proiectate spre interior – *cornetele nazale*, dintre care cel superior și cel mijlociu aparțin etmoidului, iar cel inferior este un os independent atașat, în principal, maxilarului; cornetele delimitează, împreună cu peretele lateral, spații denumite *meaturi (superior, mijlociu, inferior)* în care se deschid sinusurile paranazale și celulele etmoidale; superior de cornetul superior se delimitează *recesul sfenoetmoidal* unde se deschide sinusul sfenoidal; cornetele nazale cresc suprafața cavităților nazale și transformă fluxul uniform de aer într-unul lent și turbulent, facilitând umidifierea și încălzirea aerului la temperatura corpului.

Fosele nazale sunt împărțite în vestibul și fosa nazală propriu-zisă (fig. 1.3):

• ***Vestibulul nazal***, partea anterioară a fosei nazale, este cuprinsă între narine și *limen nasi* (creastă mucoasă la limita dintre porțiunea cartilaginoasă și osoasă a cavității nazale care coincide cu limita dintre vestibul și fosa nazală propriu-zisă); vestibulul reprezintă o porțiune dilatată, căptușită cu tegument ce prezintă foliculi piloși cu rol în filtrarea aerului – *vibrise*, și glande sebacee și sudoripare. Odată cu apropierea de fosele nazale propriu-zise, tegumentul devine necheratinizat.

• ***Fosa nazală propriu-zisă*** reprezintă spațiul delimitat de *limen nasi* și coane, căptușit cu mucoasă pituitară aderentă de suprafața osoasă, prin intermediul periostului, și de structurile cartilaginoase, prin intermediul pericondrului;

Caracteristicile morfo-funcționale ale mucoasei determină divizarea fosei nazale în două regiuni distincte:

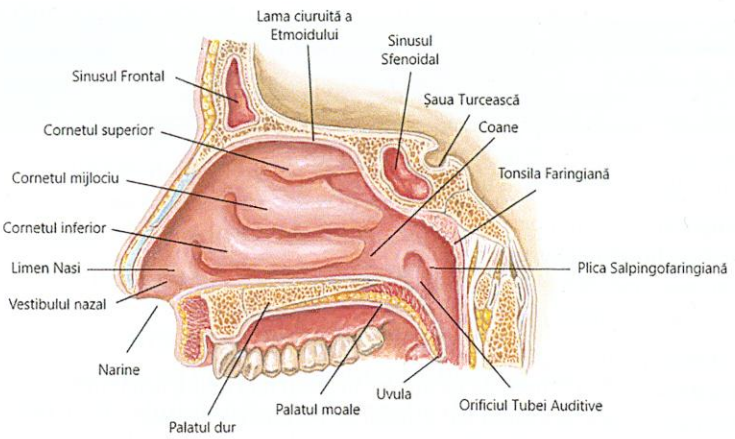


Fig.1.3. Cavitatea nazală – peretele lateral [după 3]

• ***regiunea respiratorie*** – cu cea mai mare suprafaţă, se întinde până la nivelul cornetului nazal superior şi este tapetată de mucoasa respiratorie formată dintr-un epiteliu pseudostratificat ciliat, la nivelul căruia sunt prezente celule bazale, celule ciliate şi celule caliciforme, secretoare de mucus; corionul mucoasei, bine vascularizat, este format dintr-un ţesut conjunctiv care conţine infiltraţii limfoide, macrofage, plasmocite, glande sero-mucoase (rol în umidifierea aerului inspirat) şi fibre elastice;

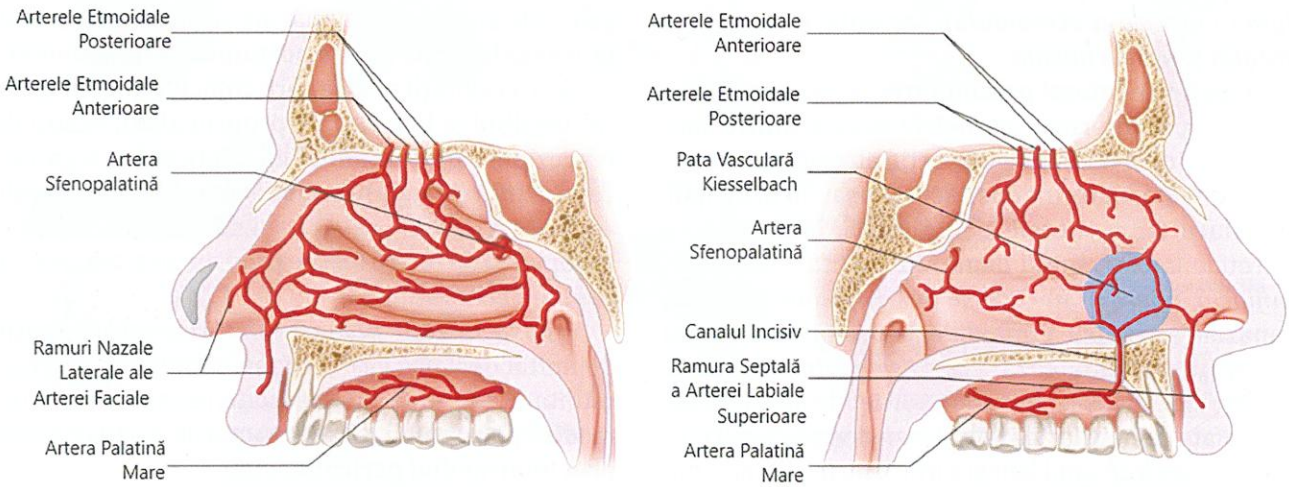
• ***regiunea olfactivă*** – de culoare albgălbuie, este localizată în porţiunea postero-superioară a fosei nazale şi prezintă un neuroepiteliu olfactiv alcătuit din celule senzoriale localizate printre celulele epiteliale de susţinere; celulele senzoriale sunt neuroni bipolari a căror dendrită scurtă se termină cu butonul olfactiv prevăzut cu cili; axonii neuronilor se grupează în 10-20 nervi olfactivi care străbat lama ciuruită a etmoidului, proiectându-se la nivelul celulelor mitrale din bulbul olfativ.

Vascularizaţia arterială este asigurată de ramuri ale arterelor carotide interne şi externe (fig. 1.4):

• *arterele sfenopalatină şi palatină mare*, ramuri ale arterei maxilare (ramură terminală a arterei carotite externe) asigură vascularizaţia vestibulului şi a regiunii respiratorii;

• *arterele etmoidale anterioară şi posterioară*, ramuri ale arterei oftalmice (ramură a arterei carotide interne) vascularizează regiunea olfactivă;

• *ramurile septale din artera labială superioară* (ramură a arterei faciale) participă la vascularizaţia vestibulului;



a) Peretele lateral al cavităţii nazale

b) Peretele medial al cavităţii nazale

Fig.1.4. Vascularizaţia arterială a cavităţii nazale [după 4]

• *pata vasculară Kiesselbach* (aria Little) reprezintă plexul anastomotic dintre ramurile arterelor etmoidale, sfenopalatină și labială superioară; frecvent, este la originea epistaxisului.

Vascularizația venoasă este asigurată de vene ce însoțesc arterele, drenajul din teritoriul arterei oftalmice fiind asigurat de sinusul cavernos, pentru teritoriul ramurilor maxilarei este asigurat de plexul pterigoidian și pentru cel al arterei faciale este asigurat de vena facială.

Drenajul limfatic este asigurat de *limfonodurile submandibulare*, pentru teritoriul anterior, și de *limfonodurile retrofaringiene* și *cervicale laterale profunde superioare*, pentru teritoriul posterior al cavității nazale.

Inervația (fig. 1.5) asigură:

• recepția stimulilor olfactivi – prin *nervul olfactiv*;

• recepția stimulilor sensibilității generale – prin *nervii nazociliari (ramuri ale nervului oftalmic) și nervii nazopalatini și nazali posteriori (ramuri ale nervului maxilar);*

• reacțiile vasomotorii – prin fibre simpatice care provin din *plexurile simpatice pericarotiene,* cu origine în ganglionul simpatic cervical superior;

• controlul secreției glandelor mucosae – prin fibre parasimpatice care provin din *ganglionul pterigopalatin anexat maxilarului,* unde fac sinapsă fibre cu origine în nucleul lacrimo-muco-nazal al facialului.

În caz de obstrucții la nivelul cavităților nazale, deși nu aparține sistemului respirator, cavitatea bucală reprezintă o alternativă pentru aerul inspirit. Cavitatea bucală este deschisă anterior prin orificiul bucal, iar posterior se deschide în orofaringe prin istmul bucofaringian.

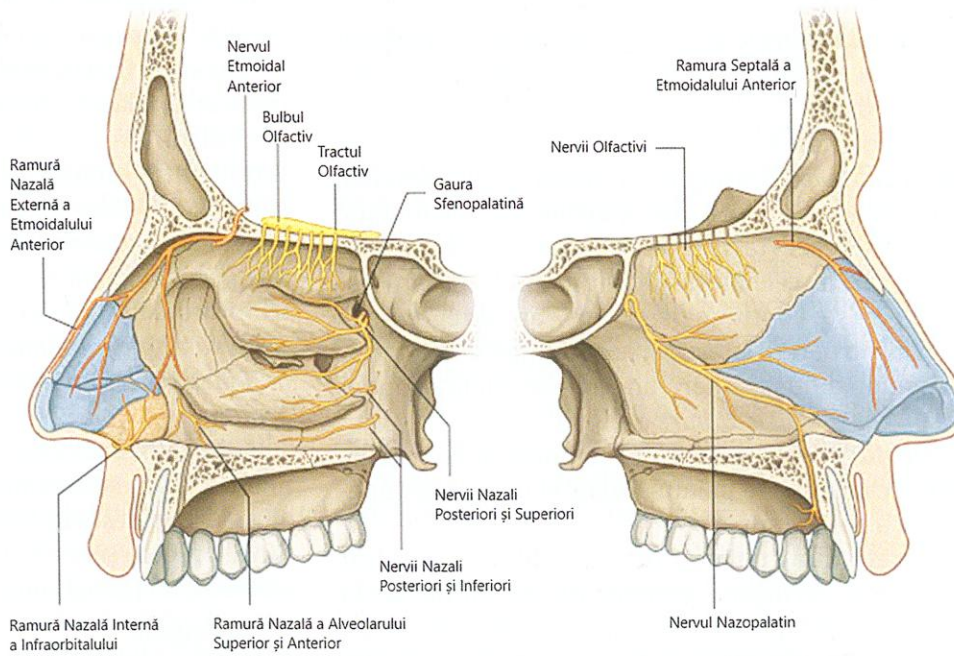
Sinusurile paranazale

Cavități pline cu aer localizate în oasele care înconjoară cavitățile nazale (maxilar, frontal, sfenoid, etmoid), sinusurile paranazale comunică cu cavitățile nazale, participând la umidifierea și încălzirea aerului inspirit. Datorită continuității mucoasei și a epiteliului respirator de la nivelul cavităților nazale la nivelul sinusurilor, acestea participă și la captarea particulelor, a prafului sau a bacteriilor [6].

Faringele

Localizat posterior de cavitatea nazală, cavitatea bucală și laringe, faringele (fig. 1.6) este un tub muscular în formă de pâlnie care este divizat în nazo-, oro- și laringo-faringele.

Nazofaringele, segment faringian ce se întinde între baza de craniu și palatul moale, servește trecerii aerului spre laringe. În timpul deglutiției, palatul moale se basculează în sus pentru a preveni pătrunderea alimentelor în cavitatea nazală.



a) Peretele lateral al cavității nazale b) Peretele medial al cavității nazale

Fig.1.5. Inervația cavității nazale [după 5]

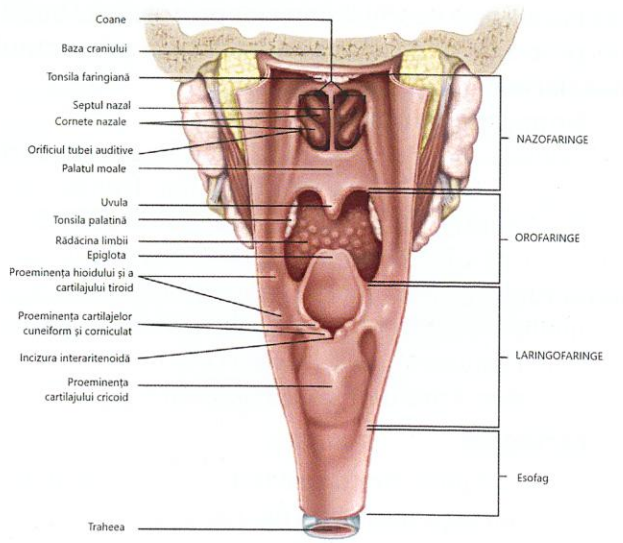


Fig.1.6. Faringele și Laringele – secțiune frontală, imagine postero-anterioară [după 7]

Structural, la acest nivel este prezent *constrictorul superior al faringelui* acoperit de *adventiție*.

Cavitatea este tapetată de o mucoasă roșie, groasă, aderentă, asemănătoare celei pituitare, alcătuită din lamina proprie și *un epiteliu cilindric stratificat ciliat* (cu cili vibratili), bogat în glande mixte seromucoase.

În porțiunea superioară a nazofaringelui este localizată *tonsila faringiană (Luschka)* sau *adenoidă*, masa de țesut limfoid care aparține inelului limfatic al lui Waldeyer (țesutul limfoid nazo- și oro-faringian) alături de celelalte structuri limfoide ale faringelui. Ea crește continuu până la 5-7 ani și regresează ulterior. În pereții laterali ai nazofaringelui, posterior orificiilor de deschidere ale tubelor auditive, sunt localizate *tonsilele tubare Gerlach*.

Orofaringele, segmentul mijlociu al faringelui, este localizat între palatul moale și marginea superioară a epiglotei.

Pereții sunt formați din mușchiul *constrictor superior al faringelui* acoperit de *adventiție*, iar la interior sunt tapetați de o *mucoasă roșie-albicioasă*, subțire, asemănătoare mucoasei bucale, care este formată dintr-un *epiteliu stratificat pavimentos necheratinizat*.

Inelul limfatic Waldeyer este completat de:

- *tonsilele linguale* – țesut limfoid ce se prezintă sub formă de noduli limfatici difuzi, bogați în celule ale sistemului imun (imunocite);
- *tonsilele palatine* – mase de țesut limfoid localizate în fosele amigdaliene delimitate între arcadele palatoglosale și palatofaringiene.

Laringofaringele, segmentul inferior al faringelui, este situat între marginea superioară a epiglotei (planul transvers corespunzător hioidului) și marginea inferioară a cartilajului cricoid (planul transvers corespunzător vertebrei cervicale C6). Are raport anterior cu laringele și comunică cu acesta prin *aditusul laringian*, lateral de care se găsesc *fosele piriforme*. Reprezintă locul în care sistemele digestiv și respirator se separă: anterior, laringofaringele se continuă cu laringele, în timp ce posterior se continuă cu esofagul.

Structural, în succesiune dinspre interior spre exterior, faringele prezintă: *mucoasa faringiană, aponevroza faringiană, stratul muscular* (la acest nivel sunt prezenți *constrictorii mijlociu și inferior al faringelui*) și *adventiția*. Mucoasa este roșie, groasă, neregulată, puțin aderentă și este formată din lamina proprie și un *epiteliu pavimentos*.

Vascularizația faringelui este asigurată de o rețea arterială anastomotică bogată formată din ramuri ale arterei carotide externe: *artera faringiană ascendentă*, ramuri ale *arterelor facială, linguală* și *maxilară*; inferior, ramurile arteriale provin din *arterele tiroidiene superioară* și *inferioară*. Venos se formează *două plexuri – submucos* și *perifaringian*, tributare *venei jugulare interne*. Limfaticele formează *două rețele – submucos* și *muscular*, cu drenaj în *limfonodurile retrofaringiene* și *cervicale superioare profunde*.

Inervația este asigurată de *plexul faringian* format din fibre somatomotorii, senzitive ale nervilor glosofaringian și vag, fibre somatomotorii din mandibular, precum și fibre vasomotorii din *simpaticul pericarotidian* (ganglionul simpatic cervical superior).

Laringele

Localizat în dreptul vertebrelor C3-C6, laringele este structura de legătură dintre faringe și trahee. Se prezintă sub forma unei cavități complexe care

servește ca și cale respiratorie, protecție a căilor respiratorii inferioare în deglutiție și ca organ fonator.

Structural, laringele (fig. 1.6) prezintă un **schelet cartilaginos** cuprins într-o structură membranoasă completată de ligamente și mușchi. Laringele prezintă trei cartilaje nepereche (*epiglota, tiroidul, cricoidul*) și trei cartilaje pereche (*aritenoide, corniculate, cuneiforme*), dintre care tiroidul, cricoidul și aritenoidele sunt cartilaje hialine, restul fiind de tip elastic.

Epiglota este un cartilaj localizat anterior de orificiul superior al laringelui, pe care îl închide în deglutiție, și posterior de baza limbii. Cartilajul tiroid, cel mai mare cartilaj, se prezintă sub forma a două lame patrulatere care se unesc anterior formând proeminența laringină. Cartilajul cricoid este localizat la nivelul vertebrei C6, marginea lui inferioară reprezentând limita inferioară a laringelui și, posterior, a faringelui. În acest mod, la acest nivel se găsesc originea traheei, anterior, și a esofagului, posterior. Cartilajele aritenoide, de formă piramidal-triunghiulare, sunt localizate pe mariginea superioară a porțiunii posterioare a cricoidului.

Structurile membranoase și ligamentare, formate din țesut fibroelastic, asigură conexiunea dintre elementele scheletului cartilaginos al laringelui, susținându-le în timpul mișcărilor.

Ligamentele extrinseci fixează structurile laringiene la cele adiacente, cum sunt hioidul și traheea: *membrana tirohioidiană* (cu o porțiune mediană îngroșată – *ligamentul tirohioidian*) *ligamentul hioepiglotic* și *membrana cricotraheală*.

Ligamentele intrinseci solidarizează structurile proprii laringelui. Cele mai importante sunt *membrana quadrangulară (patrunghiulară)* și *conul elastic*, ale căror margini libere formează ligamentele vestibulare, respectiv ligamentele vocale.

Membrana quadrangulară se inseră pe marginile laterale ale epiglotei și cele adiacente ale cartilajului tiroid, din vecinătatea unghiului tiroid, de unde descinde și se inseră pe fețele laterale ale cartilajelor aritenoide. Marginile superioare ale membranei formează *plicele aritenoepiglotice*, ce conțin în grosimea lor cartilajele corniculate. Marginile inferioare libere, îngroșate, formează *ligamentele tiroaritenoide superioare* sau *ligamentele vestibulare*. Acestea sunt acoperite de mucoasă formând *plicele vestibulare*, dispuse paralel cu cele vocale, dar deasupra celor din urmă. Între marginile mediale libere ale plicelor vestibulare se delimitează *fanta vestibulară (rima vestibuli)*.

Membrana cricotiroidiană se întinde între cartilajul cricoid și cel tiroid, cu o prelungire la cartilajele artitenoide. Este alcătuită din țesut fibroconjunctiv bogat în fibre elastice și prezintă două porțiuni:

- *ligamentul cricotiroidian median* – partea anterioară, îngroșată a membranei cricotiroidiene,
- *ligamentul (membrana) cricotiroidian lateral* (cunoscut ca și *conul elastic*) – acoperit de mușchii laringieni; conul elastic, localizat imediat sub stratul mucos, sub formă de pâlnie, se întinde între marginea superioară a cricoidului și *ligamentele tiroaritenoide inferioare* sau *ligamentele vocale*, acestea reprezentând marginea liberă, îngroșată și orizontală a conului elastic. Ele se întind de pe procesul vocal al aritenoizilor la unghiul intern al tiroidului. Ligamentul vocal este însoțit de mușchiul vocal, fiind învelite de o mucoasă albicioasă, formând *plicele vocale (coardele vocale)* ce contrastează față de culoarea roz a mucoasei din jur. Spațiul dintre cele două coarde vocale și cele două cartilaje aritenoide formează *fanta glotică (rima glottidis)*.

În consecință, există două perechi de pliuri ale țesuturilor moi situate în lumenul laringian – plicele vestibulare, localizate superior, și plicele vocale, dispuse inferior. Dacă primele au rol în protecția căilor respiratorii, a doua pereche au rol în fonație.

Mucoasa laringiană este formată din corion și epiteliu. Corionul este alcătuit din țesut conjunctiv bogat în fibre elastice (cele grupate formând ligamentele plicelor vestibulare și vocale) și țesut limfoid. Epiteliul laringian este de tip *pseudostratificat cilindric ciliat*, cu excepția celui de la nivelul coardelor vocale.

În structura plicelor vocale, ligamentul vocal este format dintr-o condensare de fibre elastice iar *mușchiul vocal* este format din fibre musculare netede extrem de fine, dispuse lateral de ligament. Epiteliul de acoperire, supus stresului mecanic, este de tip *pavimentos necheratinizat*. Sub epiteliul coardelor vocale este prezent *spațiul lui Reinke* – un strat apos, amorf, bogat în glicozaminoglicani care,

datorită fluidității sale, permite vibrația liberă a coardelor vocale.

Mușchii laringieni se împart în ***mușchi extrinseci*** (mușchii supra- și infra-hioidieni) care ridică, coboară sau stabilizează laringele (în timpul deglutiției, asigură ridicarea și proiecția anterioară a laringelui, iar în timpul inspirului, coboară laringele) și ***mușchi intrinseci*** care protejează căile respiratorii de pătrunderea corpilor străini și intervin asupra coardelor vocale în fonație. Protecția căilor respiratorii se produce reflex, cu micșorarea aditusului laringian, prin acțiunea mușchilor aritenoidieni oblici, aritenoepiglotici și tiroepiglotici. În funcție de efectele asupra plicelor vocale, mușchii intrinseci se clasifică în abductori (mușchii cricoaritenoidieni posteriori), adductori (mușchii cricoaritenoidieni laterali, aritenoidian transvers, aritenoidieni oblici, tiroaritenoidieni și aritenoepiglotici) și mușchi tensori (mușchii vocali și cricotiroidieni).

Cavitatea laringiană este împărțită în trei etaje:

1. ***etajul supraglotic (vestibulul laringian)*** - delimitat superior de *aditusul laringian* și inferior de plicele vestibulare;

2. ***etajul glotic*** – cel mai îngust, este spațiul dintre plicele vestibulare și cele vocale: anterior – prezintă porțiunea fonatorie, iar posterior – porțiunea respiratorie;

3. ***etajul subglotic*** – sub formă de trunchi de con, se lărgește spre trahee; este delimitat de marginea liberă a corzilor vocale și de marginea inferioară a cricoidului.

Vascularizația laringelui este asigurată de arterele laringiene, ramuri ale arterei tiroidiene superioare (deasupra corzilor vocale) și inferioare (inferior de corzile vocale). Drenajul venos este asigurat de venele tiroidiene, superioară (deasupra corzilor vocale) și inferioară (inferior de corzile vocale). Circulația limfatică este asigurată de:

- rețeaua limfatică supraglotică care se drenează în limfono*durile superioare ale grupului cervical profund și în nodurile pre-epiglotice*;
- rețeaua limfatică infraglotică care se drenează în *limfonodurile inferioare ale grupului cervical profund și/sau în nodurile limfatice prelaringiene* [8].

Inervația laringelui este asigurată de nervii laringieni din vag:

- motor – *nervul laringeu recurent* asigură inervația mușchilor intrinseci ai laringelui, excepție cricotiroidianul, inervat de nervul laringeu extern;
- senzitiv – supraglotic – *nervul laringeu intern* (ramură a nervului laringeu superior), iar infraglotic – nervul laringeu recurent;
- fibrele simpatice provin din *ganglionul simpatic cervical superior*, în traiectul lor atașându-se nervului laringian superior [9].

Traheea

Organ tubular, traheea (fig. 1.7) se extinde de la extremitatea inferioară a laringelui (vertebra C6) la locul de bifurcație (vertebra T4/T5), anterior de esofag, în mediastinul superior. În cea mai mare parte, traheea este localizată median, inferior fiind ușor deplasată spre dreapta, motiv pentru care bronhia stângă trece anterior de esofag.

La adult dimensiunile traheei sunt de aproximativ 10-12 cm lungime și de 2,5 cm diametru. La copil, dimensiunile sunt de aproximativ 8cm lungime și 1 cm diametru, la vârsta de 8 ani, de 12cm lungime, respectiv 1,40 cm diametru, la 18 ani [10].

Traheea prezintă două porțiuni:

- ***porțiunea cervicală*** – localizată în segmental visceral al gâtului, întinzându-se între marginea inferioară a cartilajului cricoid (nivelul vertebrei C6) și incizura jugulară a sternului;
- ***porțiunea toracală*** – travesează mediastinul superior; arcul aortei este inițial anterior traheei, iar apoi trece pe partea stângă, imediat superior bronhiei principale stângi; alte raporturi importante ale traheei includ trunchiul brahiocefalic și artera carotidă comună stângă.

În partea terminală, traheea prezintă *carina*, creastă internă formată la bifurcația traheei, un reper important în bronhoscopie.

Structural, traheea este formată din tunici concentrice dispuse astfel:

a. ***Tunica internă – mucoasă***, formată dintr-un *epiteliu pseudostratificat cilindric ciliat, cu celule caliciforme*, dispus pe lamina proprie formată din țesut conjunctiv lax bogat în fibre elastice.

- *Celulele caliciforme* produc mucus ce conține imunoglobulină A (Ig A), lizozim, lactoferină și peroxidaze. Mucusul captează particulele cu dimensiuni

între 2-10 μ ce sunt eliminate prin mișcările ascendente ale cililor [10].

• *Celulele cu margine în perie*, puțin numeroase, prezintă raport cu dendritele neuronilor senzitivi, motiv pentru care sunt considerate celule receptoare.

• *Celulele cu granule mici (Kulchitsky)* aparțin sistemului neuroendocrin difuz care secretă catecolamine sau hormoni polipeptidici ca serotonină, calcitonină, hormonul antidiuretic, ACTH [10]. O parte dintre celulele cu granule mici sunt grupate și sunt în asociere cu dendrite ale neuronilor senzitivi formând corpusculi neuroepiteliali responsabili de controlul activității căilor aeriene sau al vaselor.

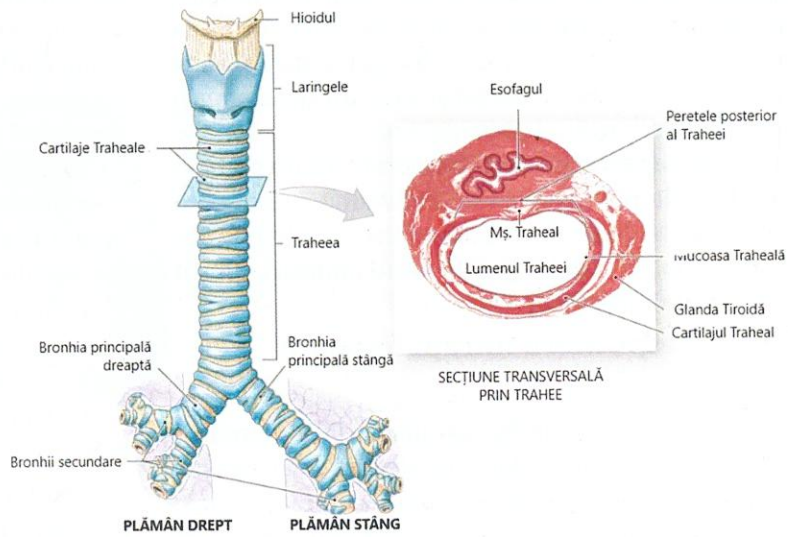


Fig.1.7. Tractul respirator inferior [după 11]

Glandele asigură și umidifierea aerului inspirat și al mucoasei, favorizând mișcările cililor.

b. ***Tunica medie – fibro-musculo-cartilaginoasă*** este alcătuită din:

• *Porțiunea cartilaginoasă* (peretele antero-lateral), alcătuită din 16-20 inele incomplete din cartilaj hialin (previn colapsul traheei), cu concavitate posterioară, conectate prin țesut fibroelastic (membrana fibroelastică).

• *Membrana fibroelastică* se inseră pe pericondrul extremităților cartilaginoase, fibrele sale fiind dispuse longitudinal pentru a permite alungirea și coborârea traheei, odată cu elementele pediculului pulmonar.

• *Mușchiul traheal*, localizat posterior, este alcătuit din fibre dispuse astfel:

– *stratul intern*, format din fibre musculare netede inserate pe capetele inelelor cartilaginoase, este străbătut de canalele excretoare ale glandelor traheale;

– *stratul extern*, alcătuit din fibre musculare verticale;

Prin contracție, mușchiul favorizează expectorația. În mod special, atunci când epiglota este închisă, forța rezultată determină deschiderea bruscă a acesteia, cu expulzarea substanțelor inhalate.

c. ***Tunica externă – adventiția***, formată din țesut conjunctiv lax, fixează traheea la viscerele din jur.

Vascularizația traheei este asigurată, în principal, de *arterele tiroidiene inferioare*, care asigură irigarea a 2/3 superioare ale traheei. Inferior, traheea este vascularizată de ramuri ale *arterelor bronșice*. Ramurile arteriale străbat structura traheei și dezvoltă o rețea capilară bogată în lamina traheală, participând la încălzirea aerului inspirit. Sângele venos este drenat prin *plexul tiroidian inferior*. Limfa se drenează prin *nodurile pretraheale, paratraheale și toracice*.

Inervația traheei provine din plexul traheal format din:

• fibre viscerosenzitive și parasimpatice ale nervului laringian recurent (ramură a nervului vag) – responsabile de preluarea stimulilor, secreția glandulară și activitatea visceromotorie a traheei;

• fibre simpatice provenite din ganglionul cervical mijlociu – responsabile de bronhodilatație și reducerea secrețiilor.

Bronhiile principale

Bronhiile principale, structuri de diviziune ale traheei, sunt căile aeriene ce asigură transportul aerului în plămâni. Bronhia principală dreaptă prezintă un curs mai vertical decât omoloaga stângă și este,

în același timp, mai scurtă și mai largă. Acest lucru face ca bronhia dreaptă să fie mai susceptibilă la aspirația de corpi străini. Bronhia principală stângă trece inferior de arcul aortei și anterior de esofag și aorta descendentă.

Bronhiile principale păstrează structura traheei și pătrund în plămân prin hil împreună cu celelalte elemente ale pediculilor pulmonari: vasele pulmonare și bronșice, vasele și ganglionii limfatici, plexul nervos pulmonar.

Căile respiratorii intrapulmonare

Plămânii

Organe pereche, de formă piramidală, plămânii sunt localizați în părțile laterale ale toracelui, deasupra diafragmei, acoperiți de o seroasă dublă, pleura.

Ca și configurație, plămânii prezintă o *bază (fața diafragmatică)*, un *vârf* care depășește apertura toracică superioară, o *față medială (mediastinală)* care prezintă hilul pulmonar și *fața costală*. Fețele sunt delimitate de *marginea inferioară* (circumscrie baza), *marginea anterioară* (între porțiunile anterioare ale fetei costale și a celei mediastinale) – care în partea stângă prezintă *incizura cardiacă, marginea posterioară* (între porțiunile posterioare ale fetei costale și a celei mediastinale) rotunjită.

Plămânul drept prezintă trei lobi, separați prin *fisurile oblică* și *orizontală*, iar plămânul stâng prezintă doi lobi, separați prin *fisura oblică* (fig. 1.8).

Segmentele pulmonare (fig. 1.9) reprezintă diviziuni ale lobilor organizate în jurul unei bronhii terțiare (segmentare). Fiecare segment prezintă vascularizație proprie, motiv pentru care, în cazuri patologice, poate să fie excizat fără a influența segmentele vecine. Diviziunile segmentelor sunt lobulii, structuri piramidale organizate în jurul bronhiolelor și separate între ele de septe interlobulare formate din țesut conjunctiv. Un segment este format din 30-60 de lobuli. Intralobular, bronhiolele primare se ramifică de câteva ori, formând în final bronhiolele terminale. Acestea se divid în bronhiole respiratorii care se continuă cu ductele alveolare ce duc la sacii alveolari, divizați în alveole pulmonare. Un lobul este alcătuit din 3-10 acini. Unitatea morfofuncțională a plămânului este reprezentată de *acinul pulmonar*, format dintr-o bronhiolă respiratorie și alveolele tributare acesteia.

Structural, plămânii prezintă:

- *Componenta bronhială* – arborizația bronhiilor în ramificații din ce în ce mai mici, cu rol în conducerea aerului până la nivelul parenchimului;
- *Parenchimul pulmonar* – reprezentat de totalitatea acinilor pulmonari care asigură difuziunea gazelor respiratorii;
- *Stroma pulmonară* – țesutul interstitial care delimitează și unește componentele pulmonare.

Arborele bronșic

Diviziunile intrapulmonare ale bronhiilor principale formează arborele bronșic. Odată cu diviziunile succesive (fig. 1.10), cantitatea de cartilaj hialin din pereți scade, inelele transformându-se în plăci cartilaginoase, iar la nivel bronhiolar cartilajul devine absent. În paralel, crește cantitatea de mușchi neted care dintr-un strat discontinuu, la nivelul bronhiilor, se transformă în strat continuu la nivelul bronhiolelor. Mucoasa suferă transformări adaptative. Epite-

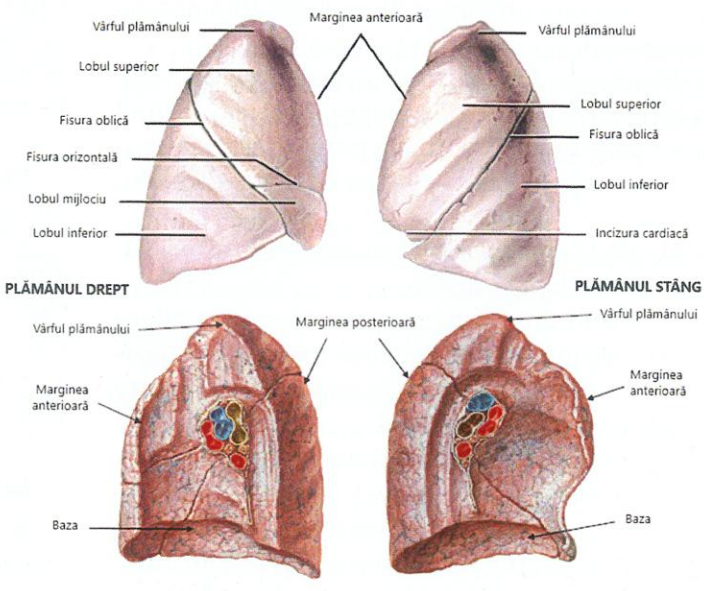


Fig.1.8. Configurația plămânilor [după 12]

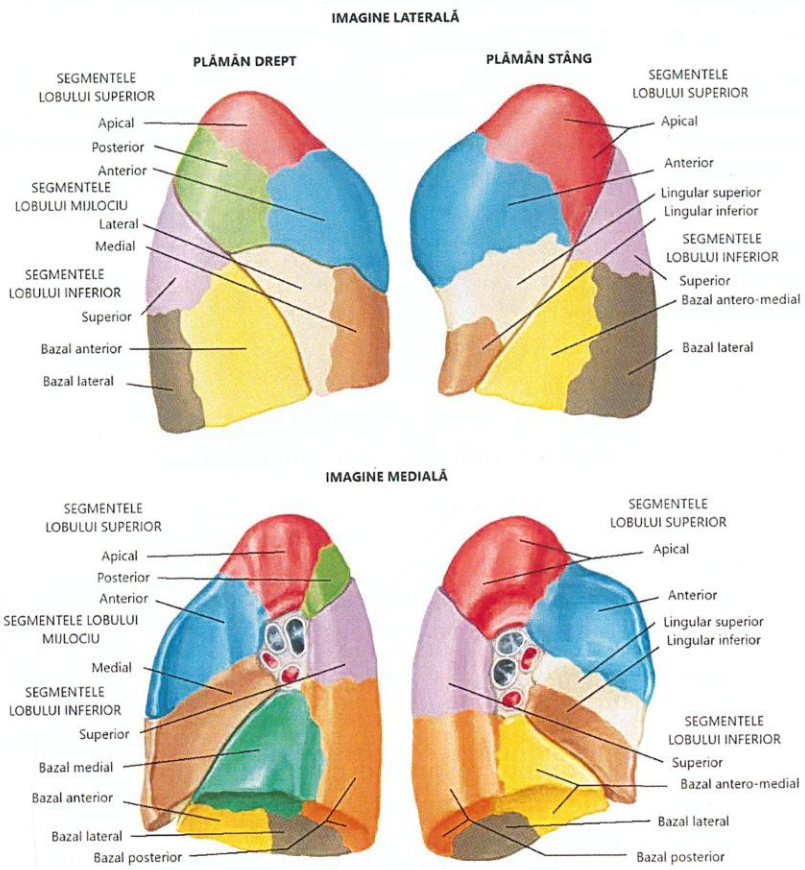


Fig.1.9. Segmentația plămânului [după 13]

liului respirator, pseudostratificat cilindric ciliat de la nivelul bronhiilor se transformă în epiteliu simplu cilindric ciliat la nivelul bronhiolelor, înălțimea epiteliului scăzând treptat.

Bronhiolele

Bronhiolele din segmentul de conducere

Provenite din divizarea bronhiilor segmentare, bronhiolele mai mari reprezintă conducte aeriene cu dimensiuni de aproximativ 4-5 mm. Acestea, prin diviziuni succesive dau naștere bronhiolelor terminale care au dimensiuni de aproximativ 0,5 mm.

Structural, bronhiolele mai mari sunt caracterizate prin:

a. ***Tunica internă*** – mucoasă este formată dintr-un *epiteliu simplu cubic ciliat, cu celule caliciforme* și *celule bronhiolare exocrine („club cells"*, denumite în trecut *celule Clara*). Acestea din urmă au formă de cupolă, cu microvili scurți, fiind responsabile de regenerarea celulelor ciliate, prin multiplicare și diferențiere, la toate nivelele. La nivel bronhiolar asigură secreția de glicozaminoglicani, pentru protecție, și a unui lichid asemănător surfactantului. Prin citocromul p450 din structura reticulului endoplasmatic, celulele exocrine au și rol de protecție anti-toxică. Numărul lor crește treptat, pe măsură ce scade numărul celulelor caliceale. O subclasă a acestor celule este localizată la joncțiunea bronhiolaro-alveolară care *in vitro*, în leziuni pulmonare, dă naștere atât epiteliului bronhiolar cât și celui alveolar, motiv pentru care sunt considerate *celule stem bronhoalveolare bipotente (BASC)* [15].

b. ***Tunica medie – musculară*** este alcătuită din fibre musculare netede, organizate în fascicule dispuse concentric.

c. ***Tunica externă – adventiția*** este formată din țesut conjunctiv lax care înconjoară și arterele mici, ramuri ale arterei pulmonare.

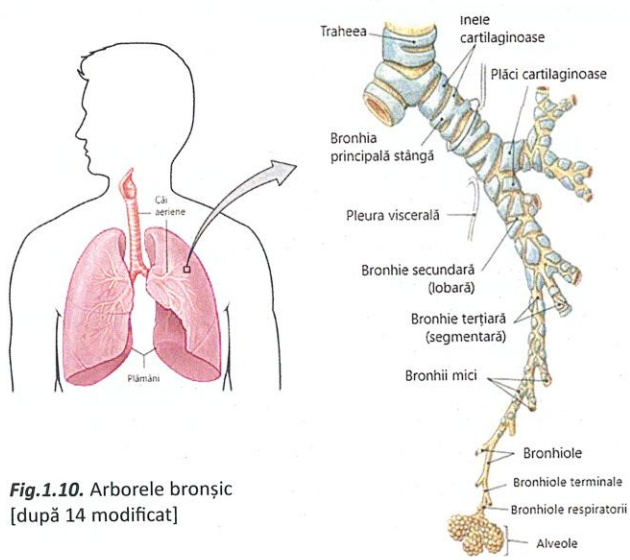


Fig.1.10. Arborele bronșic [după 14 modificat]

Bronhiolele terminale prezintă aceeași structură dar cu perete mai subțire și calibru mai mic. Din punct de vedere celular, sunt prezente celulele exocrine Clara și lipsesc celulele caliciforme. Prin diviziuni succesive se formează **bronhiolele respiratorii** care reprezintă zona de tranziție către segmentul respirator al plămânului.

Între bronhiolele terminale sau respiratorii și alveole se formează, în anumite locuri, comunicări directe, *canaliculele Lambert*, cu rol în prevenirea atelectaziei [15].

Segmentul respirator

Acinul pulmonar (fig. 1.11) reprezintă unitatea morfo-funcțională a plămânului la nivelul căreia se produce schimbul de gaze respiratorii. Acinul este format din *bronhiola respiratorie, ductele alveolare* și *sacii alveolari divizați în alveole.*

Bronhiola respiratorie este scurtă (2-4 mm) și prezintă un diametru de aproximativ 0,2 mm. Structural prezintă:

a. ***Tunica mucoasă*** – formată dintr-un *epiteliu simplu cubic, cu celule ciliate* și *celule Clara*. Distal, celulele Clara devin foarte numeroase iar *epiteliul devine simplu cubic neciliat.*

b. ***Tunica musculară*** – este formată din benzi separate de fibre musculare netede care se răresc spre ductele alveolare.

Ductele alveolare sunt ramificațiile bronhiolelor respiratorii, fără pereți proprii, înconjurate de fibre musculare netede, elastină și colagen. Ele se termină în spații numite *atrium* în care se deschid sacii alveolari și alveolele [15].

Alveola pulmonară (fig. 1.12) reprezintă spațiul aerian terminal, cu diametru de aproximativ 300 μm. La adult, există aproximativ 300-400 milioane de alveole ce însumează o suprafață de schimb gazos de aproximativ 150 mp.

Alveola este înconjurată și separată de alveolele vecine prin *septe interalveolare* prevăzute cu *pori alveolari (pori Kohn)* ce facilitează egalizarea presiunilor între structurile învecinate, împiedicând colabarea.

Septul interalveolar este format din *epiteliile pavimentoase* ale alveolelor învecinate, a căror membrană bazală delimitează interstițiul. În interstițiu se găsește o rețea bogată de *capilare pulmonare* (delimitate de endoteliu pe o membrană bazală) înconjurate de *fibre elastice* (se întind în inspir și se scurtează în expir, reducând efortul muscular din timpul respirației), reticulină, fibre nervoase amielinice, substanță fundamentală și mastocite, macrofage, monocite, limfocite.

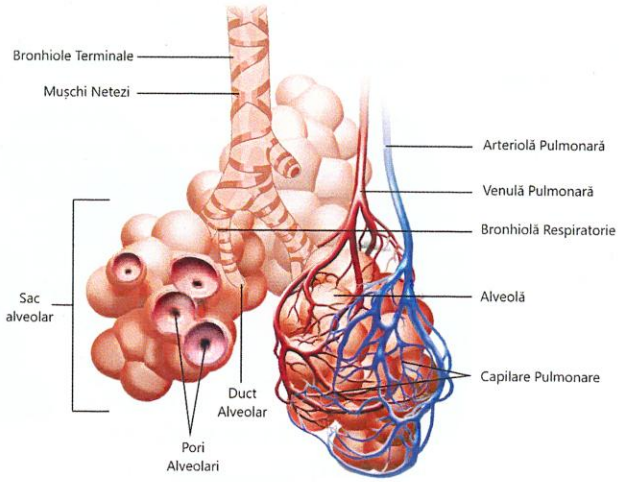


Fig.1.11. Acinul pulmonar [după 16]

Celulele epiteliului alveolar sunt:

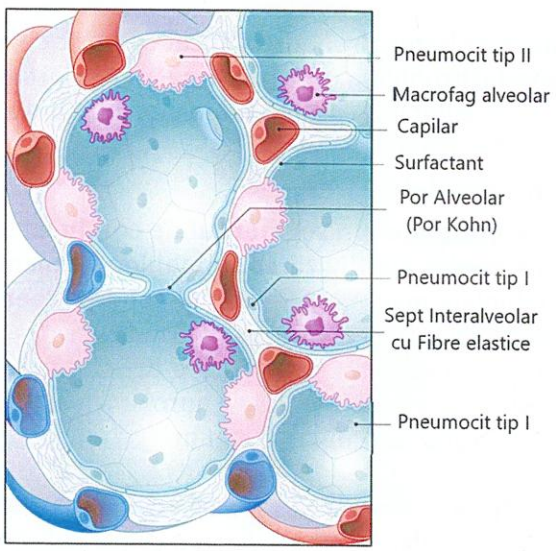


Fig.1.12. Alveola pulmonară [după 17]

- ***95% pneumocite de tip I*** – celule mici, aplatizate, a căror rol principal este de a asigura schimbul de gaze respiratorii;
- ***5% pneumocite de tip II*** – celule mari, sferice, secretorii, al căror produs de secreție este *surfactantul* ce se întinde pe toată suprafața alveolară.

Surfactantul este un complex lipoproteic (fosfolipoproteină) care conține 40% dipalmitoilfosfatidilcolină (DPPC), 40% alte fosfolipide, 10% proteine (SP-A, SP-B, SP-C, SP-D), 10% lipide neutre (colesterol) și urme de alte substanțe [15]. Rolul lui este de a reduce tensiunea superficială la nivelul spațiului alveolar, reducând acumularea de lichide și împiedicând atelectazia. În plus, intervine în imunitate, prezentând rol bactericid.

Vascularizația plămânilor

Plămânii au un aport sanguin dublu, dispus în paralel, prin circulația pulmonară și cea sistemică. Plexul capilar perialveolar provine din circulația pulmoncară și participă la schimbul de gaze. Vascularizația stromei este asigurată de arterele bronșice.

Drenajul venos al alveolelelor și al bronhiolelor respiratorii este asigurat de venele pulmonare, în timp ce pentru brohiolele mai mari și restul structurilor arborelui bronșic, drenajul este asigurat de venele bronșice.

Circulația pulmonară

Circulația pulmonară începe cu Trunchiul Pulmonarei, vas arterial cu sânge dezoxigenat, cu origine în ventriculul drept. Acesta se divide în cele două Artere Pulmonare, sub arcul aortei. Fiecare arteră intră în plămăn prin hil și se divide în ramură superioară și inferioară. Artera pulmonară inferioară dreaptă este mai mare decât artera ipsilaterală superioară, vascularizând lobii mijlociu și inferior ai plămânului drept și trimțând o ramură și lobului superior. Artera pulmonară stângă asigură vascularizația lobilor plămânului stâng și, de la nivelul fisurii oblice, emite o ramură lingulară.

Diviziunile succesive ale Trunchiului Pulmonar, existând 17 ordine de diviziune, urmează ramificațiile arborelui bronșic. Se termină cu capilarele pulmonare care formează o rețea ce înconjoară alveolele. Tunica medie a acestor vase este formată din 5-6 straturi de fibrile elastice, mușchi neted, colagen și mucopolizaharide ca substanță fundamentală.

Circulația pulmonară venoasă, cu sânge oxigenat, se formează prin confluența capilarelor, ducând la formarea unei vene pentru fiecare lobul. Sângele venos lobular se drenează în vene ce trec prin septurile intersegmentare și, ca atare, nu însoțesc bronhiile, așa cum se întâmplă cu arterele.

De obicei, se formează patru vene pulmonare:

- Dreapta superioară – drenează lobul superior și mijlociu drept;
- Dreapta inferioară – drenează lobul inferior drept;
- Stânga superioară – drenează lobul superior stâng;
- Stânga inferioară – drenează lobul inferior stâng.

Venele pulmonare superioare au un traiect inferomedial oblic, în timp ce venele pulmonare inferioare au un traiect aproape orizontal înainte de a lua un curs vertical. Acestea trec prin hilul pulmonar, antero-inferior față de arterele pulmonare, trec prin pericard formând un scurt segment intraperiardic, după care se deschid în atriul stâng [15].

Venele pulmonare prezintă o comunicare extinsă cu venele bronșice profunde, în interiorul plămânului, și cu venele bronșice superficiale, la nivelul hilului.

Variantele anatomice ale venelor pulmonare sunt numeroase și sunt mai prezente în partea drepată decât în stânga (vene accesorii, trunchiuri unice).

Circulația sistemică

Vascularizația stromei pulmonare este asigurată de arterele bronșice. Dacă originea arterei bronșice stângi este constant la nivelul aortei descendente, în dreptul vertebrelor T5-T6, originea arterei bronșice drepte este variabilă, în ordinea frecvenței fiind următoarele: 1) a 3-a arteră intercostală posterioară dreaptă; 2) trunchi comun cu artera bronșică stângă; 3) direct din aortă.

Vascularizația bronșică se termină la nivelul bronhiolelor respiratorii. Se anastomozează cu vascularizația pulmonară și, împreună, irigă pleura viscerală și plămânii.

Venele bronșice sunt vene mici care drenează bronhiile mai mari și stroma plămânului. Se formează două rețele venoase:

• ***Venele bronșice profunde*** – care primesc sânge din plexurile bronșiolare și formează un trunchi care se va deschide în vena pulmonară principală;

• ***Venele bronșice superficiale*** – constau dintr-o rețea subpleurală care se întinde spre hilul pulmonar, primind ca afluenți venele care drenează bronhiile extrapulmonare, pleura viscerală din jurul hilului, a ganglionilor limfatici hilari; venele bronșice superficiale se drenează în vena azygos, în dreapta, și în vena hemiazygos accesorie sau intercostală superioară stângă, pe partea stângă; la fel ca și venele bronșice profunde, și venele bronșice superficiale comunică cu venele pulmonare.

Anastomozele pulmonaro-sistemice asigură întoarcerea sângelui pulmonar oxigenat în concentrație de 95%, în loc de 100%.

Limfaticele pulmonare

Limfaticele sunt drenate în două rețele: peri-bronhială și subpleurală. Cele două rețele se conectează la nivelul hilului și al mediastinului. Limfa se drenează în ductul toracic.

Controlul nervos al respirației

Respirația este sub controlul centrilor respiratori (fig. 1.13) din trunchiul cerebral:

• **Centrul inspirator bulbar** – este format din două grupe de neuroni:

– ***Grupul dorsal*** - generează impulsuri ritmice care stimulează mușchii inspiratori: diafragma și mușchii intercostali externi. În condiții normal, expirația se produce când acești mușchi se relaxează.

– ***Grupul ventral*** - când respirația este rapidă, centrul trimite stimuli mușchilor expiratori, mușchilor intercostali interni și mușchilor abdominali.

• **Centrul pneumotaxic pontin** – inhibă centrul inspirator, limitând contracția mușchilor inspiratori și împiedicând o suprainflație pulmonară.

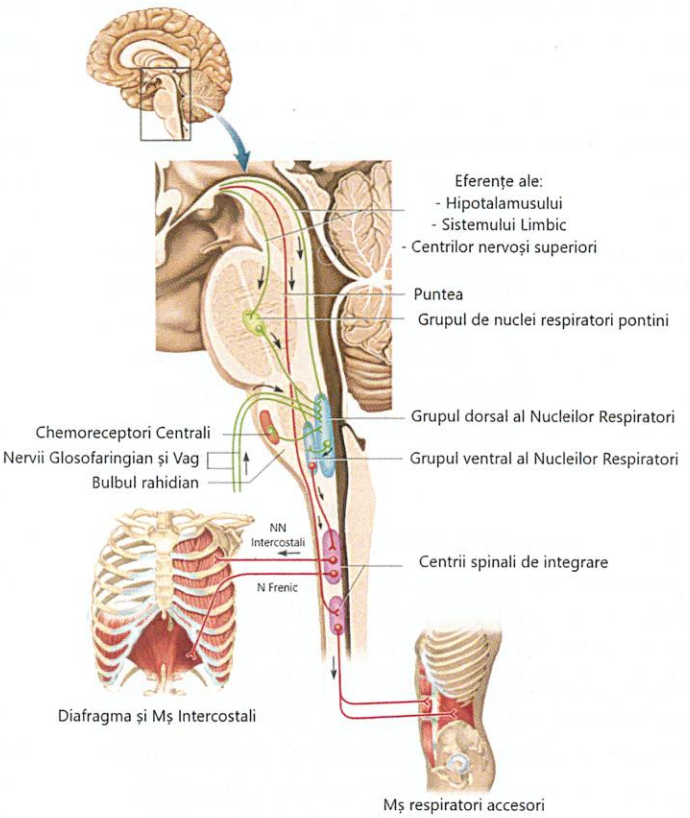


Fig.1.13. Controlul nervos al respirației [după 14 modificat]

• **Centrul apneustic pontin** – stimulează centrul inspirator, prelungind contracția mușchilor inspiratori [14].

Centrii respiratori primesc informații de la trei grupe de receptori:

• ***Chemoreceptorii centrali*** – localizați în bulbul rahidian, monitorizează chimia lichidului cefalo-rahidian. Când bioxidul de carbon plasmatic pătrunde în lichidul cefalo-rahidian, pH-ul acestuia scade, determină stimularea centrului inspirator, crescând frecvența inspiratorie.

• ***Chemoreceptorii periferici*** – localizați în sinusul carotidian și arcul aortic, monitorizează chimia sângelui. Creșterea presiunii parțiale a bioxidului de carbon sau scăderea presiunii parțiale a oxigenului, stimulează centrul inspirator.

• ***Receptorii de întindere din pereții bronhiilor și al bronhiolelor*** – sunt activați de întinderea

la limita fizică a acestora. Receptorii trimit stimuli ce determină întreruperea stimulării mușchilor inspiratori, permițând expirația (reflexul de inflație Hering-Breur)[14].

Pleura

Pleura, membrană seroasă dublă (fig. 1.14a), acoperă cavitatea toracică și plămânii în întregime. Cele două foițe, parietală și viscerală, delimitează cavitatea pleurală care conține o peliculă fină de lichid pleural. Acesta permite adeziunea dintre foițe și alunecarea acestora între ele, asigurând mobilitatea pulmonară.

Pleura viscerală este fixată pe suprafața pulmonară prin intermediul *membranei subleurale* (strat subțire de țesut conjunctiv). Subțire și transparentă, pleura viscerală urmează fisurile pulmonare, înconjurând fiecare lob pulmonar. La nivelul hilului și a ligamentului pulmonar se continuă cu pleura parietală, hilul rămânând neacoperit.

Pleura parietală se mulează pe pereții cavității toracice prin intermediul *fasciei endotoracice* (structură conjunctivo-fibroase). Foiță mai groasă, pleura parietală prezintă porțiunile:

- *costală* – tapetează fața internă a coastelor și a mușchilor intercostali;
- *diafragmatică* – acoperă fața superioară a diafragmului, cu excepția porțiunii centrale;
- *mediastinală* – delimitantă a cavității mediastinale;
- *cupola (domul) pleurală* – la nivelul aperturii superioare a cutiei toracice (acoperit de membrana suprapleurală, extensie rigidă a fasciei endotoracice, întinsă între marginea internă a primei coaste și procesul transversar al vertebrei C7).

La nivelul trecerii de pe un perete pe altul, prin continuitatea foițelor pleurale, se formează recesurile pleurale (fig. 1.14b):

- *recesul costo-diafragmatic* – la trecerea de pe peretele costal pe cel diafragmatic; este cel mai mare și mai important reces din punct de vedere clinic;
- *recesul frenico-mediastinal* – la trecerea de pe peretele diafragmatic pe cel mediastinal;
- *recesul costo-mediastinal* – la trecerea de pe peretele costal anterior pe cel mediastinal;

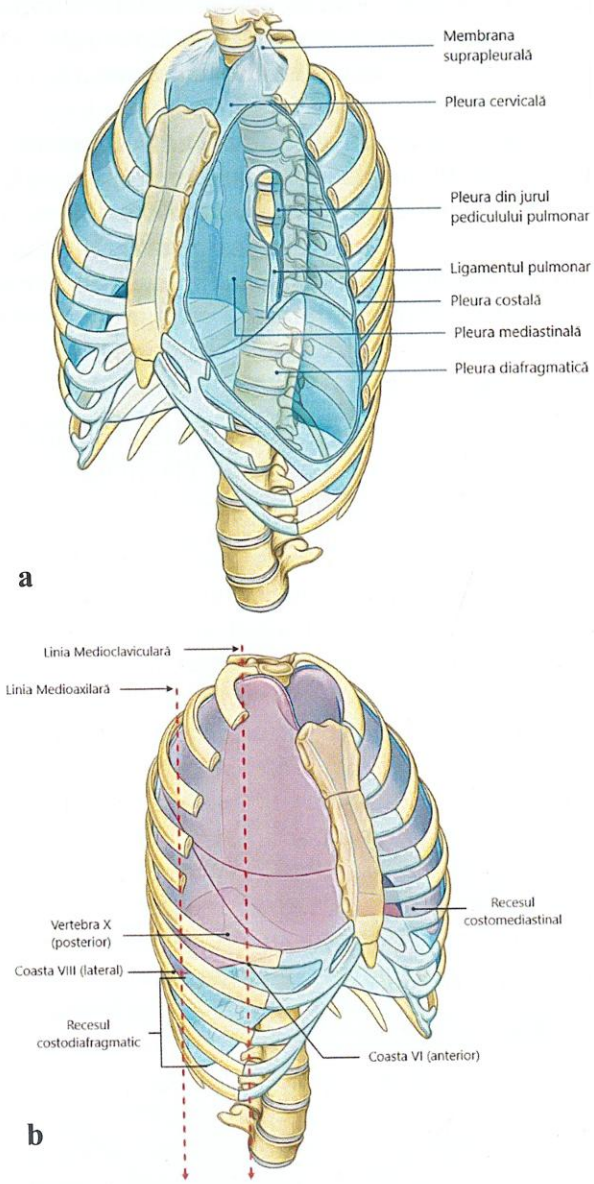


Fig.1.14. Pleura **a)** distribuția pleurală; **b)** recesurile pleurale [după 18]

- *recesul vertebro-mediastinal* – la trecerea de pe peretele costal posterior pe cel mediastinal.

Pleura parietală prezintă o bogată inervație senzitivă din nervii intercostali și este vascularizată de ramuri ale vaselor intercostale. Pleura viscerală este vascularizată de ramuri ale circulației bronșice și pulmonare, prin capilare anastomotice de pe fața profundă.

Structural (fig. 1.15), pleura parietală are numeroși pori conectați la limfaticele subpleurale prin care se îndepărtează excesul de lichid pleural, proteine și de celule.

Pleura conține un strat de *celule mezoteliale* și *țesut conjunctiv subjacent*. Pe lângă rolul structural, celulele mezoteliale, prevăzute cu microvili apicali, intervin activ în transportul trans-pleural al fluidului și al electroliților. De asemenea, la nivel celular se sintetizează componente ale țesutului conjunctiv subjacent, citokine și factori de creștere [14].

Cutia toracică

Cutia toracică conține majoritatea structurilor sistemului respirator, asigurând elasticitatea necesară ventilației, rigiditatea necesară protecției viscerelor și inserția musculaturii respiratorii.

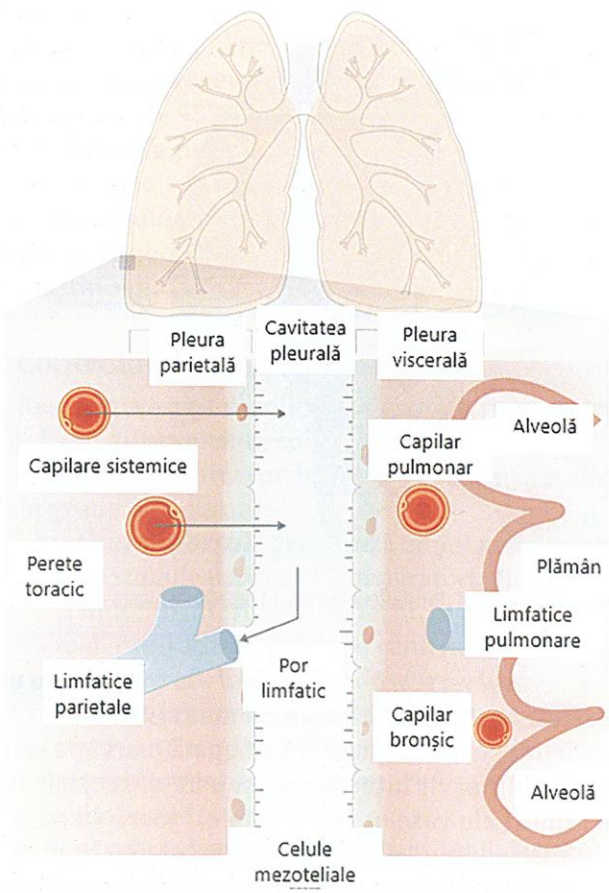


Fig.1.15. Structura pleurei [după 19 modificat]

Scheletul toracic include:

- *sternul* – în porțiunea antero-mediană, format din manubriu, corp și proces xifoid; la nivelul marginilor laterale se articulează cu cartilajele costale;
- *12 perechi de coaste* – care formează cea mai mare parte a cutiei toracice; în funcție de relația cu sternul, coastele se clasifică în coaste adevărate (1-7) – cele care sunt fixate la marginea sternului prin cartilaj propriu, false (8-10) – cele care se fixează prin intermediul cartilajului coastei 7, și flotante (11-12) – cele care nu ajung la marginile sternului; cartilajele costale sunt flexibile și oferă elasticitate peretelui toracic;
- *12 vertebre toracale* – în porțiunea postero-mediană; la nivelul corpului prezintă fațete costale bilaterale pentru capul coastelor, iar la nivelul proceselor transversare prezintă fețișoare articulare pentru tuberculul costal.

Cutia toracică prezintă un orificiu superior de comunicare cu gâtul, permițând pasajul traheei, și un orificiu inferior, mult mai larg, închis de diafragmă.

Mușchii respiratori sunt mușchi scheletici care modifică volumul cutiei toracice, asigurând ventilația. Mușchii toracali implicați în inspirație, *mușchi inspiratori principali,* sunt diafragma și mușchii intercostali externi (în măsură mai mică). Pentru că expirația este un proces pasiv, ceilalți mușchi toracali participă doar la expirația forțată: mușchii intercostali interni și intimi, mușchii subcostali și transvers toracic. Elasticitatea acestor mușchi este crucială pentru sănătatea sistemului respirator și pentru a maximiza capacitățile sale funcționale.

Mușchii respiratori accesori sunt:

- mușchi inspiratori accesori: sternocleidomastoidianul, mușchii scaleni și pectorali, fibrele inferioare ale dințatului anterior și ale marelui dorsal;
- mușchii expiratori accesori sunt mușchii abdominali: drept abdominal, oblicii, transversul abdominal.

Diafragma (fig. 1.16a) este cel mai important mușchi respirator, localizat între torace și abdomen. Se inseră pe procesul xifoid, cartilajul costal al vertebrelor 7-10, pe coastele 11-12, pe vertebrele lombare (prin pilierul drept inserat pe vertebrele L1-L3 și prin pilierul stâng inserat pe vertebrele L1-L2) și

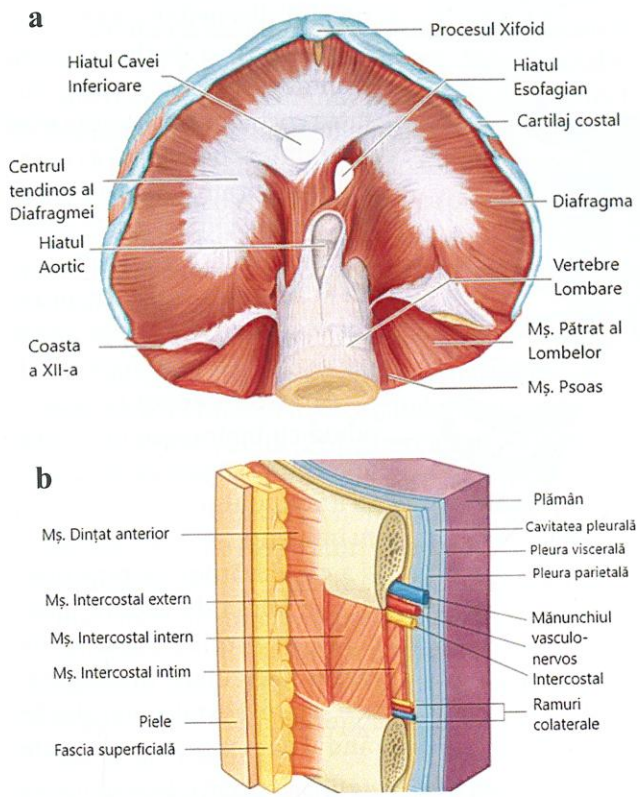


Fig.1.16. Mușchii respiratori principali:
a) diafragma, imagine inferioară [după 20]; **b)** mușchii intercostali [după 21]

pe ligamentele arcuate. Fibrele musculare converg spre tendonul central, fuzionând cu fața inferioară a pericardului fibros. Lateral de această fuziune, diafragma urcă pentru a forma cupola dreaptă și stângă. În repaus, cupola dreaptă se află mai sus decât cea stângă, datorită poziției ficatului. Mușchiul prezintă trei orificii: *hiatul cavei inferioare* – traversat de vena cavă inferioară și ramurile terminale ale nervului frenic drept; *hiatul esofagian* – traversat de esofag, nervii vagi, ramurile esofagiene ale vaselor gastrice stângi; *hiatul aortic* – traversat de aortă, duct toracic și vena azygos.

Diafragma este vascularizată majoritar de artera frenică inferioară, ramură a aortei abdominale. Alte ramuri arteriale care vascularizează diafragma sunt artera frenică superioară (din artera aortă), pericardicofrenică și musculofrenică (ambele, ramuri ale arterei toracice interne). Drenajul venos este asigurat de venele omonime arterelor. Inervația porțiunii centrale este asigurată de nervii frenici (C3-C5), ramuri ale plexurilor cervicale, iar periferic de nervii intercostali T6-T10.

Mușchii intercostali (fig. 1.16b), grupuri musculare situate între coaste, sunt mușchi intrinseci ai peretelui toracic, fiind dispuși în același plan cu scheletul osos al toracelui. Sunt dispuși în trei planuri: *mușchii intercostali externi, mușchii intercostali interni* și *mușchii intercostali intimi*, ultimii fiind localizați în același plan cu mușchiul transvers al toracelui și mușchii subcostali Acești mușchi sunt vascularizați și inervați de elementele mănunchiului vasculo-nervos intercostal (T1-T11).

Mușchii intercostali externi (11 perechi) prezintă fibre cu direcție inferoanterioară ce se inseră pe marginea inferioară a unei coaste și pe marginea superioară a coastei subjacente. Direcția fibrelor este aceeași cu ale mușchiului oblic extern al abdomenului, de aceeași parte. Prin contracție, ridică coastele, crescând volumul toracic.

Mușchii intercostali interni sunt mușchi localizați pe un plan profund față de intercostalii externi, cu inserție pe marginea laterală a șanțului costal al unei coaste și pe fața externă a coastei subjacente. Direcția inferoposterioară a fibrelor (invers intercostalilor externi) este aceeași cu a mușchiului oblic intern al abdomenului. Prin contracție, partea interosoasă coboară coastele, reducând volumul toracic, iar partea intercartilaginoasă ridică coastele.

Mușchii intercostali intimi sunt similari celor interni de care sunt separați prin mănunchiul vasculo-nervos intercostal. Se inseră pe marginea medială a șanțului costal al unei coaste și pe fața externă a coastei subjacente. Direcția fibrelor este aceea a mușchilor intercostali interni (inferoposterioară). Prin contracție, partea interosoasă reduce volumul toracic, partea intercartilaginoasă ridică coastele.

Mușchii subcostali (infracostali) (fig. 1.17a) sunt un amestec de fibre musculare și aponevrotice dispuși pe fața anterioară a peretelui toracic posterior, ce trec peste 2-3 spații intercostale. Sunt mai bine dezvoltați în porțiunea inferioară a toracelui și se inseră la nivelul feței interne a coastelor, în apropierea unghiului costal. Pot fuziona cu intercostalii

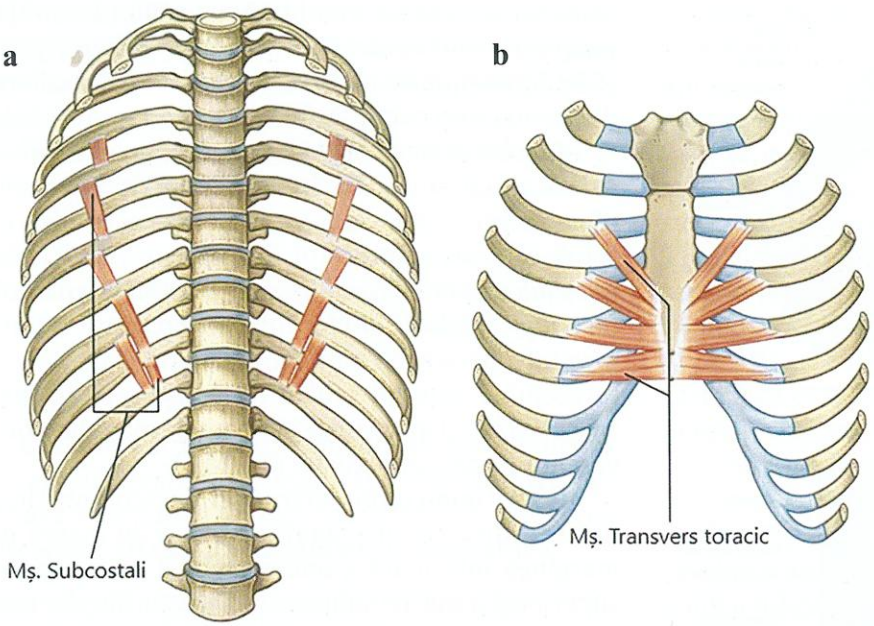


Fig.1.17. Mușchii respiratori accesorii:
a) mușchii subcostali; **b)** mușchiul transvers toracic [după https://clinicalgate.com/thorax-6/]

intimi. Direcția fibrelor este identică cu a fibrelor intercostalilor interni. Sunt inervați de nervii intercostali. Au rol de mușchi respiratori accesori care ajuă expirația forțată, trăgând în jos coastele, și de a stabiliza spațiile intercostale și cutia toracică.

Mușchiul transvers toracic (fig. 1.17b) este localizat pe fața posterioară a peretelui toracic anterior, cu inserții pe fața posterioară a sternului și pe fețele interne ale cartilajelor costale 2(3)-6. Este inervat de nervii intercostali T2(3)-T6. Este un mușchi respirator accessor, fiind un slab coborâtor al coastelor și intervine în stabilizarea cutiei toracice în timpul respirației.

Modificări anatomice determinate de îmbătrânire

Modificări ale peretelui toracic

Peretele toracic, inițial suplu și elastic (la copil), se rigidizează odată cu înaintarea în vârstă. O primă cauză o reprezintă calcifierile costale, în mod special la nivelul cartilajelor costale para-sternale și, într-o măsură mai mică, la nivelul articulațiilor costo-vertebrale [22]. În același timp, se petrec modificări la nivelul discurilor intervertebrale care se deshidratează treptat și se tasează sub greutatea corpului. Consecința este o tendință spre cifoză a coloanei vertebrale. La sexul feminin, gradul cifozei poate să fie accentuat de osteoporoză și de scăderea tonusului muscular astfel încât cifoza poate depăși 50^0 (hipercifoză) [23].

Apariția cifozei toracale, odată cu înaintarea în vârsta, determină scăderea progresivă a volumului cutiei toracice, cu influențe asupra volumelor și a capacităților respiratorii.

Din punct de vedere muscular, se produc scăderi ale masei musculare diafragmatice și intercostale, mai ales în rândul personalor imobilizate sau al celor ce duc o viață sedentară. Inactivitatea fizică reprezintă un factor determinant al scăderii masei musculare, fiind urmată de scăderea forței de contracție [24].

Din punct de vedere func-țional, aceste modificări anatomice sunt urmate de modificări respiratorii, în mod special de scăderea eficienței reflexului de tuse, crescând riscul infecțiilor respiratorii [25].

Modificări ale căilor respiratorii și ale plămânilor

Căile respiratorii, până la nivelul bronhiolelor terminale, reprezezintă spațiul mort care nu participă la schimbul de gaze respiratorii. În structura acestor căi, inelele cartilaginoase se calcifică odată cu vârsta, fiind responsabile de creșterea diametrului lumenului, în mod special al traheei și al bronhiilor. Consecința este creșterea volumul spațiului mort, cu afectarea volumul de aer alveolar [22].

La nivel pulmonar, deși cantitatea de fibre de elastină și colagen rămâne relativ constantă, acestea degenerează, transformându-se în fibre reticulate, reducând forțele elastice de recul al țesutului pulmonar.

Odată cu înaintarea în vârstă, apar modificări și la nivelul mucoasei respiratorii. Prin suprafața sa umedă și caldă, sistemul respirator este extrem de vulnerabil la acțiunea agenților iritanți și infecțioși care pătrund odată cu aerul inspirat. În mod normal, acțiunea mucoasei ciliate face ca particulele inhalate să fie împinse către faringe de unde, prin înghițire, ajung în stomac unde sunt distruse de aciditatea gastrică.

Cercetările care au examinat indivizi cu vârste cuprinse între 19 și 81 de ani au demonstrat o scădere marcată a eliminării particulelor inhalate legată de înaintarea în vârstă [26]. Acest lucru poate fi legat de scăderea frecvenței de mișcare a cililor și, totodată, de scăderea treptată a numărului de cili și de celule ciliate din căile respiratorii. Deoarece fumul de țigară este toxic pentru celulele ciliate, fumatul va reduce și mai mult clearance-ul particulelor. Lipsa eliminării eficiente a mucusului și a particulelor inhalate duce la obstrucția căilor respiratorii, cu dificultăți de respirație și scăderea aportului de oxigen, crescând riscul de infecții.

La tineri, căile respiratorii sunt extrem de sensibile la stimularea mecanică: resturile inhalate provoacă, de obicei, tuse viguroasă pentru a disloca și a expulza orice irritant [25]. La persoanele în vârstă, receptorii care monitorizează căile respiratorii par să devină mai puțin sensibili, astfel încât reflexul de tuse se declanșează mult mai greu. Acest lucru crește riscul pătrunderii agenților patogeni și iritanți în țesuturile profunde. Chiar dacă se declanșează un reflex de tuse, reducerea forței musculare inspiratorii și expiratorii îi reduc sensibil eficacitatea [26].

Modificări alveolare

Pe măsură ce se apropie vârsta mijlocie, pierderea elasticității țesutului pulmonar și a căilor respiratorii duce la o creștere progresivă a diametrului bronhiolelor respiratorii și al ductelor alveolare. După vârsta de 50 de ani, fibrele elastice din ductele alveolare încep să degenereze, ducând la dilatarea acestora [26]. Consecința este o dilatare a acinului cu reducerea profunzimii alveolare. În timp, pereții alveolari pot să se dezintegreze și sacii alevolari se măresc, de multe ori având o conformație turtită cu reducerea suprafeței totale alveolare.

Alveolele sănătoase au o populație rezidentă de macrofage. Persoanele în vârstă au mai puține macrofage, dar mai multe neutrofile pro-inflamatorii; macrofagele și neutrofilele sunt mai sensibile și, prin urmare, sunt mai susceptibile de a elibera enzime și molecule de oxigen reactiv, ducând la inflamații de nivel scăzut în tractul respirator inferior [26]. Acest lucru poate contribui la descompunerea structurii alveolare observate frecvent în plămânii persoanelor în vârstă.

Persoanele de 90 de ani, în general, au pierdut aproximativ 25% din suprafața alveolară. Aceste modificări sunt, de cele mai multe ori, exacerbate la fumători și la persoanele care au inhalat timp îndelungat substanțe iritante, ducând la emfizemul sever caracteristic bolii pulmonare obstructive cronice [26].

Modificări ale circulației pulmonare

Presiunea în artera pulmonară crește odată cu vârsta, chiar și în absența patologiei. Acest lucru se datorează în primul rând pierderii elasticității arteriale și a hipertrofiei ventriculare asociate.

BIBLIOGRAFIE

1. Iñiguez Osmer F, Sánchez I. Development of the Respiratory System. In: Bertrand P., Sánchez I. (eds) Pediatric Respiratory Diseases. Springer, Cham. 2020
2. Buratov M. Blog, Induced Pluripotent Stem Cells Make Lungs, 2014 https://beyondthedish.wordpress.com/2014/09/01/induced-pluripotent-stem-cells-make-lungs/
3. ENT for medical students, http://ent4students.blogspot.com/2012/12/nose-anatomy.html
4. Plastic Surgery Key, https://plasticsurgerykey.com/nasal-cavity-and-paranasal-sinuses/
5. Nasal Cavity and Paranasal Sinuses, https://quizlet.com/158380973/nasal-cavity-and-paranasal-sinuses-flash-cards/
6. Patwa A, Shah A. Anatomy and physiology of respiratory system relevant to anaesthesia. Indian J Anaesth. 2015; 59(9):533-541
7. Morris I. Preparation for awake Intubation, 2014. ID:53708155 https://www.airwayworld.com/wp-content/uploads/2014/03/Chapter-3_Management-of-the-Difficult-and-Failed-Airway-2e.pdf
8. Vashishta R. Larynx Anatomy: Gross Anatomy, Functional Anatomy of the Larynx, Laryngeal Tissue, 2017. https://emedicine.medscape.com/article/1949369-overview
9. Furlan JC. Sympathetic fiber origin of the superior laryngeal nerve and its branches: an anatomic study. Clin Anat. 2002; 15(4):271-5
10. Brand-Saberi BEM, Schäfer T. Trachea: anatomy and physiology. Thorac Surg Clin. 2014; 24(1):1-5

11. Trachea and Primary Bronchi Anatomy, 2019. https://www.anatomynote.com/human-anatomy/respiratory-system-anatomy/trachea-and-primary-bronchi-anatomy/

12. The Lungs – Anatomy of the Respiratory System, https://www.brainkart.com/article/The-Lungs---Anatomy-of-the-Respiratory-System_21117/

13. Bronchopulmonary Segments, https://www.netterimages.com/bronchopulmonary-segments-labeled-pulmonary-medicine-frank-h-netter-13806.html

14. Saladin K.S. Anatomy & Physiology—The Unity of Form and Function, 8th ed. McGraw-Hill, 2018

15. Hyde D, Hamid Q, Irvin C. Anatomy, pathology and physiology of the tracheobronchial tree: Emphasis on the distal airways. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2009; 124. S72-7

16. Anatomy and Physiology – 22.1 Organs and Structures of the Respiratory System, https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/22-1-organs-and-structures-of-the-respiratory-system

17. Airways and Lungs https://www.amboss.com/us/knowledge/Airways_and_lungs

18. Anatomy, Thorax, Pleura https://www.earthslab.com/anatomy/pleura/

19. Higgins C. Clinical Aspects of pleural Fluid pH, AcuteCareTesting.Org, 2009. https://acutecaretesting.org/en/articles/clinical-aspects-of-pleural-fluid-ph

20. How to fix your Diaphragm, Strong Side, 2016. https://www.thestrongside.ca/2016/03/11/966/

21. Anatomy, Thorax, Areas, Intercostal Space. https://www.earthslab.com/anatomy/intercostal-spaces-and-its-contents/

22. Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. Lancet Infectious Diseases, 2004; 4: 2, 112-124

23. Lowery EM, Brubaker AL, Kuhlmann E, Kovacs EJ. The aging lung. Clin Interv Aging. 2013; 8:1489-1496. doi:10.2147/CIA.S51152

24. Nigam Y, Knight J, Jones A. Effects of bedrest 3: musculoskeletal and immune systems, skin and self-perception. Nurs Times. 2009 Jun 16; 105(23):18-22

25. Freitas FS, Ibiapina CC, Alvim CG, Britto RR, Parreira VF. Relationship between cough strength and functional level in elderly. Rev Bras Fisioter. 2010 Nov-Dec; 14(6):470-6

26. Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. Clin Interv Aging. 2006; 1(3):253-260. doi:10.2147/ciia.2006.1.3.253

2

BAZELE FIZIOLOGICE ȘI FIZIOPATOLOGICE ALE AFECȚIUNILOR RESPIRATORII

Șoimița Suciu, Alexandra Sevastre-Berghian

Introducere

Miliardele de celule din organsimul uman necesită condiții homeostatice pentru a supraviețui. Aceste condiții includ un aport adecvat de oxigen (O_2), necesar reacțiilor chimice oxidative de la nivel mitocondrial, și îndepărtarea dioxidului de carbon (CO_2), pentru menținerea unui pH constant. Supraviețuirea și funcțiile celulare sunt asigurate atâta vreme cât nivelurile sanguine ale celor două gaze respiratorii sunt păstrate la valori fiziologice.

Homeostazia sanguină a gazelor respiratorii este păstrată nu doar prin funcția respiratorie, ci și prin proprietățile sângelui și funcția cardiovasculară. Astfel, aprovizionarea celulelor cu O_2 presupune o ventilație corespunzătoare și distribuită adecvat perfuziei, un schimb eficient de gaze la nivel pulmonar, un transport operativ al acestora în sânge, adaptarea permanentă a debitului cardiac și distribuția sângelui la țesuturi în funcție de nevoi.

Sistemul respirator este complex și funcționează eficient pentru asigurarea nevoilor organismului. Afectarea oricăreia dintre componentele sale alterează funcția întregului sistem, cu consecințe profunde asupra stării de sănătate a individului.

Anatomia funcțională a sistemului respirator

Sistemul respirator cuprinde căile respiratorii și parenchimul pulmonar. Căile respiratorii superioare sunt reprezentate de cavitatea nazală și faringe, până la orificiul glotic, iar cele inferioare de laringe, trahee și arborele bronșic. Epiglota acoperă intrarea în laringe în timpul deglutiției, împiedicând astfel ca fragmente din bolul alimentar să ajungă în căile respiratorii. La separația între căile aeriene superioare și cele inferioare, la nivelul glotei, se află corzile vocale, a căror vibrație pe durata expirului generează sunete. Traheea este considerată diviziunea 0 a arborelui respirator și se ramifică în două bronhii primare, dreaptă și stângă, pentru cei 2 plămâni. Bronhiile primare se ramifică progresiv până la bronhiole. Ultima diviziune, diviziunea 23, este reprezentată de bronhiola respiratorie, care care se continua cu ductele alveolare. Acestea prezintă dilatații numite saci alveolari în care se deschid alveolele pulmonare, în jur de 1,5 milioane pentru fiecare dintre cei 2 plămâni. Zona situată distal de bronhiola respiratorie poartă numele de acin pulmonar și este unitatea morfo-funcțională a plămânului.

Funcţional, arborele respirator conţine o zonă de transport a gazelor respiratorii şi o zonă respiratorie. Primele 16-17 diviziuni aparţin zonei de transport, numită şi spaţiu mort anatomic, următoarele 2-3 diviziuni sunt cele de tranziţie, iar ultimele 2-3 diviziuni aparţin zonei respiratorii, la nivelul căreia au loc schimburile de gaze respiratorii.

Traheea şi bronhiile cu diametrul de peste 1 mm sunt prevăzute cu inele cartilaginoase, care le previn colabarea în timpul respiraţiei. Bronhiolele cu diametru sub 1 mm au în perete fibre musculare netede cu dispoziţie circulară, a căror contracţie, determinată de factori nervoşi sau umorali, face ca respiraţia să se desfăşoare cu dificultate. La nivelul pereţilor alveolari, există două tipuri distincte de celule epiteliale alveolare. Pneumocitele de tip I constituie aproape întreaga suprafaţă a alveolelor şi oferă un substrat anatomic excelent pentru schimbul de gaze. Pneumocitele de tip II produc surfactantul, cu rol în reducerea tensiunii superficiale a lichidului alveolar. La nivelul alveolelor mai sunt localizate celule neuroendocrine, mastocite şi leucocite. Marea majoritate a leucocitelor sunt macrofage cu mare capacitate fagocitară, importante nu doar pentru ingerarea şi digestia particulelor care au scăpat aparatului muco-ciliar, dar si pentru procesarea antigenului în vederea atacului imunologic specific.

Plămânii sunt înveliţi în pleură, membrană seroasă compusă dintr-o foiţă externă, parietală, care tapetează pe interior peretele toracic şi o foiţă internă, viscerală, care aderă la suprafaţa exterioară a plămânilor. Cele două foiţe delimitează cavitatea pleurală, cavitate închisă, în care se găsesc 15-20 ml de lichid pleural.

Plămânul are dublă vascularizaţie, anatomică şi funcţională. Cea anatomică asigură nutriţia plămânului şi aparţine circulaţiei sistemice. Cea funcţională, care asigură schimbul de gaze respiratorii, este circulaţia pulmonară, teritoriu de presiune joasă. În condiţii de repaos, o parte din vasele pulmonare sunt închise. În condiţiile creşterii debitului sanguin pulmonar, rezistenţa vasculară pulmonară este menţinută joasă prin recrutare (deschiderea capilarelor neperfuzate) şi prin distensia capilarelor deja deschise. Schimbul de fluide între vasele pulmonare şi ţesut este dictat de presiunea hidrostatică, presiunea coloidosmotică şi permeabilitatea capilară. O presiune hidrostatică ridicată, ca şi creşterea permeabilităţii capilare face ca apa să treacă mai întâi în interstiţiul pulmonar şi apoi în alveolă, cu impact asupra schimburilor de gaze.

Rolul funcţional al căilor respiratorii superioare

Cu toate că, în ceea ce priveşte respiraţia ca furnizor de O_2, căile respiratorii superioare servesc ca simple conducte de trecere a aerului, funcţiile fiziologice pe care aceseta le îndeplinesc sunt semnificative. Astfel, aerul inspirat este încălzit la acest nivel până la temperatura corporală, aceea de 37°C, pentru a se evita deteriorarea alveolelor. În plus, aerul este şi umectat, aşa încât este prevenită deshidratarea mucoasei traheale şi alterarea consecutivă a sistemului muco-ciliar, cu infecţii recurente de tract respirator.

La nivelul căilor respiratorii aerul este purificat atât prin constituţia anatomică a acestora, cât şi prin calităţile fizice şi compoziţia mucusului de la suprafaţă, astfel încât virusuri, bacterii, particulele străine sau iritante sunt împiedicate să pătrundă în plămâni. Epiteliul care tapetează căile respiratorii este prevăzut cu cili, ai căror mişcări ritmice transportă spre exterior mucusul la care au aderat microorganisme sau particule de praf. Reflexul de tuse este un important mecansim protector, care asigură clearance-ul secreţiilor respiratorii şi al materiilor particulate pătrunse în arborele respirator. Tusea este iniţiată de substanţe chimice sau stimuli mecanici care acţionează asupra unor receptori de la nivelul faringelui, traheei, bifurcaţiei căilor aeriene mari. Informaţia este transmisă prin nervul vag la bulb, de unde pleacă comanda pentru actul motor complex al tusei. Celulele epiteliale secretă un fluid apos la suprafaţa căruia mucusul alunecă liber. În fibroza chistică, secreţia acestui fluid este deficitară, iar mucusul se deshidratează şi devine vâscos, obstruând căile respiratorii. Componentele solubile de la nivelul căilor respiratorii includ atât molecule imune nespecifice – lizozim, defensine, lactoferină, colectine, cât şi imunoglobuline A secretorii şi G.

În ceea ce priveşte comunicarea interumană, s-a menţionat rolul laringelui în generarea sunetelor

de bază ale limbajului vorbit. Modelarea acestora prin rezonanță și articulare la nivelul tractului vocal produce vorbirea inteligibilă.

Căile respiratorii superioare au și rol senzorial. La nivelul mucoasei cornetului nazal superior se găsesc celulele receptoare pentru olfacție, iar nazofaringele, prin reglarea presiunii în urechea medie, cu care comunică direct, are rol în auz.

Mecanica ventilației pulmonare

Ventilația pulmonară este un proces mecanic, care presupune împrospătarea aerului din zona respiratorie a plămânului prin deplasarea aerului în dublu sens între atmosferă și alveolele pulmonare. Un ciclu respirator constă dintr-o inspirație urmată de o expirație. În timpul inspirației, aerul bogat în oxigen pătrunde în plămân, iar în timpul expirației aerul bogat în dioxid de carbon este eliminat în atmosferă.

Schimbul gazos între atmosferă și plămân are la bază legi fizice. Legea lui Boyle sau relația *presiune-volum* exprimă o relație de inversă proporționalitate între volumul unui gaz și presiunea lui – cu cât volumul unui gaz este redus, cu atât exercită o presiune mai mare. Dimpotrivă, dacă volumul ocupat de gaz crește, presiunea pe care o generează scade. Legea lui Boyle stă la baza ventilației pulmonare, întrucît curgerea aerului, ca a oricărui alt gaz, se realizează în gradient de presiune, din mediul cu presiune ridicată spre mediul cu presiune joasă. Gradientul de presiune care face ca aerul să năvălească în plămân în inspirație și să fie eliminat în expirație este creeat prin modificarea presiunii intrapulmonare în raport cu presiunea atmosferică ca urmare a variațiilor de volum ale cavității toracice și plămânului.

Inspirația

Pentru ca inspirația să aibă loc, presiunea intraalveolară trebuie să fie inferioară celei atmosferice – presiune subatmosferică sau negativă. În inspirație, proces activ, volumul cutiei toracice se mărește prin contracția mușchilor striați diafragm și intercostali externi. Contracția diafragmului crește diametrul longitudinal și pe cel transversal la baza toracelui. Contracția mușchilor intercostali externi crește diametrele antero - posterior și transversal ale cutiei toracice, datorită orizontalizării și rotirii coastelor și împingerii sternului înainte. Inspirul forțat este realizat de excursiile mai ample diafragmului și de contracția mușchilor respiratori accesori (sternocleidomastoidian, trapez, scalen, pectoral, dințat), cu mărirea suplimentară de volum a cutiei toracice.

Plămânii urmează pasiv mișcările cutiei toracice, și aceasta datorită existenței pleurei. Când, în timpul inspirației, peretele toracic se extinde, tracționează și foița externă parietală a pleurei. Lama fină de lichid pleural previne separarea celor 2 foițe, iar foița viscerală o urmează pe cea parietală și atrage după ea plămânul. Presiunea în interiorul cavității pleurale joacă și ea un rol în expansiunea pulmonului. Astfel, datorită forței de retracție a plămânului spre hil, presiunea intrapleurală la baza plămânului este de aproximativ (–3) mmHg la începutul inspirului. Valorile negative ale presiunii intrapleurale sunt numite vid pleural. La sfârșitul unei inspirații liniștite, valoarea presiunii intrapleurale ajunge la valoarea de aproximativ –6 mmHg, ceea ce favorizează expansiunea plămânilor. Astfel, pe măsură ce dimensiunile toracice cresc în timpul inspirației, volumul intrapulmonar crește, iar presiunea intrapulmonară (intraalveolară) scade sub nivelul celei atmosferice (P pulm < P atm). Aerul intră în plămâni în sensul gradientului de presiune, până când P pulm = P atm.

Când vidul pleural este compromis, în pneumo-, hemo- sau piotorace, presiunea intrapleurală devine egală sau mai ridicată decât presiunea atmosferică, iar plămânii colabează – atelectazie.

Expirația liniștită este un proces pasiv, care constă în revenirea tuturor diametrelor toracice la dimensiunile inițiale atunci când contracția mușchilor inspiratori încetează. Micșorarea volumului plămânilor și al cutiei toracice în timpul expirației face ca presiunea aerului din alveolele pulmonare să crească cu aproximativ 1 mmHg peste presiunea atmosferică (P alv > P atm), ceea ce creează gradientul presional pentru ieșirea aerului din plămân.

Revenirea cutiei toracice la dimensiunile de repaus este produsă de retracția elastică a plămânului, prin scurtarea fibrelor elastice din structura țesutului pulmonar. În expirul forțat, care este un proces activ, forțele elastice nu sunt suficient de puternice pentru a produce rapid expirația, așa

încât este necesară contracția mușchilor intrecostali interni și abdominali (oblic și transvers), care comprimă plămânii.

La revenirea plămânului la dimensiunile de la începutul expirului contribuie și tensiunea superficială. Tensiunea superficială este generată de stratul foarte subțire de lichid, în cea mai mare parte apă, care tapetează alveolele pulmonare. Moleculele de apă sunt atrase între ele prin legături de hidrogen, mult mai puternice decât cele create între apă și aerul din interiorul alveolelor, așa încât tensiunea superficială generează tendința alveolei de a se contracta la cel mai mic volum posibil. Relația dintre presiunea aerului în alveolă, tensiunea superficială și volumul alveolei este descrisă de legea lui Laplace:

$$P = 2T/r$$

unde P este presiunea aerului din interiorul alveolei, T este tensiunea superficială a fluidului care tapetează alveola, iar r este raza alveolei.

Conform acestei legi, pentru o presiune data, tensiunea superficială este mai mare la dimensiuni mici ale alveolelor, respectiv crește tot mai mult spre sfârșitul expirului, pe măsura reducerii volumului alveolar. Cu toate acestea, la finalul expirației, alveolele pulmonare nu sunt complet închise. Colabarea alveolelor pulmonare este prevenită datorită surfactantului, complex lipoproteic și ionic, secretat de celule alveolare de tip II. Fosfolipidele din surfactant au o regiune hidrofilă și o regiune hidrofobă. Prin adsorbția surfactantului la interfața aer-apă din alveole, cu grupurile hidrofile orientate spre apă, și cele hidrofobe orientate spre aer, principala componentă lipidică a surfactantului, dipalmitoilfosfatidilcolina, reduce tensiunea superficială alveolară.

Semnificațiile fiziologice ale prezenței surfactantului sunt următoarele:

- surfactantul previne atelectazia și menține lucrul mecanic respirator la o valoare acceptabilă. Dacă alveolele s-ar goli complet de aer la sfârșitul expirului, tensiunea superficială ar fi atât de mare încât ar face dificilă expansiunea alveolară cu următoarea inspirație, iar lucrul mecanic respirator ar crește;
- prezența surfactantului stabilizează alveolele. Dacă tensiunea superficială ar fi aceeași în toate alveolele, presiunea din interiorul alveolelor mici ar fi mai mare decât cea din alveolele mari, ceea ce ar cauza golirea aveolelor mici în cele mari. Prezența surfactantului egalizează presiunea din alveole, deoarece magnitudinea reducerii tensiunii superficiale depinde de concentrația de surfactant din alveole. Aceasta înseamnă că surfactantul reduce tensiunea superficială mai mult în alveole mici, unde este mai concentrat, și mai puțin în alveole mari, în care o aceeași cantitate este mai puțin concentrată. În acest fel presiunile din interiorul alveolelor cu calibru diferit devin egale
- nu în ultimul rând, surfactantul diminuă forțele care promovează transudarea de fluide și defavorizează instalarea edemului pulmonar.

Surfactantul are un timp de înjumătățire scurt, de ore, și prin urmare, trebuie sintetizat continuu. Întinderea pneumocitelor de tip II stimulează producția de surfactant. Din acest motiv, pacienților care au trecut prin intervenții chirurgicale pe torace sau abdomen, și care au tendința să respire superficial, trebuie să li se solicite efectuarea voluntară de respirații profunde. Absența surfactantului pulmonar este asociată cu colapsul pulmonar (atelectazie). La adulți, scăderea secreției de surfactant poate apărea la inhalarea prelungită de oxigen 100% și la fumători. La făt surfactantul este secretat relativ târziu, în săptămânile 21-24 de sarcină. Astfel, nounăscuții prematuri, în special cei cu mame diabetice, pot prezenta la naștere cantități reduse de surfactant și pot dezvolta sindromul de detresă respiratorie a nou-născutului.

Performanța ventilatorie și lucrul mecanic respirator sunt influențate de complianța pulmonară și de rezistența căilor respiratorii la curgerea aerului.

Complianța pulmonară

Pentru a destinde țesuturile conjunctive ale plămânului în inspirație este necesară o anumită forță. ***Complianța pulmonară*** denotă ușurința cu care se produce expansiunea cutiei toracice și a plămânului,este o proprietate intrinsecă a plămânului și este inversul elastanței. Complianța definește magnitudinea modificării de volum pulmonar (ΔVP) survenită pe unitatea de presiune transpulmonară [Δ (P pulm – P ip)].

$$Cp = \Delta VP / \Delta\ (P\ pulm - P\ ip)$$

Cu cât complianța pulmonară este mai mare, cu atât expansiunea toracelui/cutiei toracice pentru o creștere dată a presiunii transpulmonare este mai pronunțată, sau, cu alte cuvinte, cu atât mai ușor se umplu cu aer plămânii. Această afirmație este adevărată la orice valoare a presiunii transpulmonare. Pe de altă parte, o complianță scăzută înseamnă că trebuie dezvoltată o presiune transtoracică mai mare pentru o aceeași magnitudine a expansiunii plămânului. Aceasta se obține printr-un efort mai mare a mușchilor inspiratori și necesită un consum energetic mai mare.

Complianța pulmonară este determinată de doi factori: (1) distensibilitatea intrinsecă a țesutului pulmonar și (2) tensiunea superficială alveolară. Întrucât distensibilitatea pulmonară este în general ridicată și surfactantul pulmonar menține tensiunea superficială alveolară scăzută, plămânii sănătoși tind să aibă complianța pulmonară ridicată, cu realizarea unei ventilații eficiente. Scăderea complianței pulmonare afectează ventilația, deoarece lucrul mecanic depus de mușchii respiratori pentru a destinde un plămân rigid tebuie să fie mai mare. Patologic, condițiile în care complianța este redusă sunt numite boli pulmonare restrictive, și din această categorie fac parte, de exemplu, fibroza pulmonară. În emfizemul pulmonar complianța este crescută, reculul elastic scăzut, cu alveole mai puține și mai mari și suprafață de schimb pentru gaz mai redusă.

Plămânii fiind localizați în cavitatea toracică, distensibilitatea toracică trebuie luată și ea în considerare când ne referim la complianța totală a sistemului respirator. Astfel, factorii care reduc complianța peretelui toracic, împiedică expansiunea pulmonară. Practic, complianța peretelui toracic nu influențează semnificativ volumele pulmonare în intervalul fiziologic de valori.

Rezistența la fluxul de aer a căilor aeriene

Volumele ventilate pentru un gradient de presiune dat sunt influențate și de ***rezistența căilor respiratorii*** la curgerea aerului. Aceasta este condiționată de calibrul căilor respiratorii și de tiparul de curgere al aerului.

Începând de la cavitatea nazală și până la nivelul bronhiilor mari, circulația aerului este turbulentă, ceea ce creează fricțiuni și rezistență crescută la curgere. În condiții fiziologice, căile aeriene superioare pot fi caracterizate ca având o contribuție substanțială la valorile rezistenței la flux. La acest nivel, gradientul de presiune necesar pentru a învinge rezistența la curgere este direct proportional cu pătratul ratei fluxului de aer. Astfel, aproape jumătate din rezistența la flux este produsă la nivelul cavităților nazale. La nivelul arborelui bronșic, rezistența la curgere este cea mai ridicată acolo unde debitul respirator este maxim, respectiv la nivelul bronhiilor segmentare și subsegmentare.

În schimb, la nivelul bronhiolelor, curgerea aerului este laminară, în straturi concentrice, cu o rezistență minima la fluxul de aer. În aceste condiții, factorul determinant al rezistenței la curgere este calibrul căilor aeriene, conform legii lui Poiseuille. Aceasta precizează că valoarea rezistenței este direct proporțională cu lungimea căii aeriene și invers proporțională cu puterea a 4-a a razei. O scădere a calibrului căii aeriene la jumătate conduce la o creștere a rezistenței la curgere de 16 ori. Cu toate că diametrul unei singure bronhiole este mic, ramificarea repetitivă a arborelui bronșic la acest nivel și numărul mare de bronhiole aranjate în paralel generate oferă o secțiune suficientă de curgere pentru ca rezistența la curgere să fie mica. Astfel, în condiții fiziologice, la adult, căile aeriene mai înguste de 2 mm contribuie doar în mică măsură (10-20%) la rezistența totală a flux. În anumite condiții, rezistența la fluxul de aer în regiunile terminale ale arborelui bronșic este crescută semnificativ prin îngustarea bronhiolelor.

Tonusul musculaturii bronhiolare este controlat de sistemul nervos vegetativ, prin 3 componente: parasimpatică (colinergică, vagală), simpatică (adrenergică) și nonadrenergică-noncolinergică (NANC). Componenta vagală, prin acțiunea acetilcolinei pe receptori muscarinici M_2 și în special M_3, determină bronhoconstricție și creșterea secreției de mucus. Tonusului musculaturii bronșice este crescut și prin activarea altor tipuri de receptori, care răspund la stimuli fizici sau chimici: agenți iritanți, temperatura scăzută, embolizarea vaselor pulmonare, mediatori vasoactive (histamină, bradikinină, leukotriene). Activarea receptorilor din epiteliul căilor aeriene,

pe lângă răspunsul vagal pe care îl generează, declanşează reflexe locale, cu eliberarea de tahikinine (substanţa P, neurokinine, peptidul corelat cu gena calcitoninei) cauzatoare de bronhoconstricţie, edem şi creşterea secreţiei de mucus. De asemenea, sunt descrise modificări circadiene ale tonusului bronşic, bronhoconstricţia maximă producându-se în jurul orei 6 iar bronhodilataţia maximă în jurul orei 18. Căile aeriene pot fi îngustate şi pasiv, în condiţiile hipertrofiei de mucoasă sau a existenţei unui infiltrat de perete (sarcoidoză).

Rolul simpaticului este mai puţin definit, întrucât căile aeriene prezintă o foarte slabă inervaţie simpatică. Cu toate acestea, receptorii adrenergici β2 sunt bine reprezentaţi, în special la nivelul porţiunilor terminale ale arborelui bronşic, şi atunci când sunt stimulaţi de catecolaminele circulante, produc bronhodilataţie prin sistemul adenilatciclază-cAMP.

Componenta NANC scade tonusul musculaturii netede din peretele bronşic prin peptidul vasoactiv intestinal VIP.

Creşterea rezistenţei căilor aeriene la fluxul de aer generează disfuncţii ventilatorii obstructive, când obstrucţia este situate la nivelul căilor aeriene mari, sau hiperinflaţie pulmonară şi tulburări de distribuţie a ventilaţiei, cu alterarea raprotului V/Q, când obstrucţia este situate la nivelul căilor aeriene de calibru mic. Subiecţii cu obstrucţie ventilează frecvent la volume mari de aer, deoarece aceste volume mari tind să accentueze retracţia elastică a plămânului, maximizează calibrul căilor respiratorii şi deci scad rezistenţa la flux.

Lucrul mecanic respirator

Consumul de oxigen care asigură travaliul respirator în repaus este mic, de doar 2% din consumul bazal de O_2. Când rezistenţa la curgerea aerului este crescută sau plămânul devine rigid, consumul energetic pentru travaliul respirator creşte, uneori atât de mult încât limitează magnitudinea adaptărilor respiratorii.

Un minut-volum constant poate fi obţinut prin combinaţii variate între o anumită frecvenţă respiratorie şi un anumit volum curent. Respiraţia ideală utilizează acea combinaţie dintre ele pentru care lucrul mecanic este minim. Acest consum este asigurat la un individ sănătos de o frecvenţa respiratorie optimă de 15 respiraţii/minut. Valorile sunt modificate în patologie pentru a compensa alterările generate de bolile respiratorii. Valorile frecvenţei respiratorii şi cele ale volumului curent influenţează diferit forţele elastice şi rezistenţa la curgerea aerului. Astfel, rezistenţa elastică este scăzută de respiraţii rapide superficiale, iar rezistenţa căilor respiratorii este scăzută de respiraţiile profunde, rare.

Explorarea ventilaţiei pulmonare

Funcţia pulmonară a unei persoane este evaluată prin măsurarea aerului mobilizat în timpul respiraţiei liniştite şi forţate. Testele funcţionale respiratorii se realizează cu ajutorul spirometrului, care măsoară volumul de aer mobilizat cu fiecare respiraţie. Prin urmare, se descriu mai multe volume respiratorii. Combinaţiile specifice dintre diferitele volume respiratorii sunt numite capacităţi respiratorii. Valorile normale ale parametrilor funcţionali nu sunt universale, ele depind de vârstă, sex, înălţime, greutate. Volumele si capacităţile respiratorii sunt măsurate pentru a obţine informaţii despre starea respiratorie a unei persoane. Valorile normale se calculează prin formule sau pot fi găsite în tabele. Acestea sunt descrise în tabelul 2.1. pentru adulţii tineri de sex masculin.

Ventilaţia alveolară

Aproximativ 2/3 din aerul inspirat ia parte la schimbul de gaze prin membrana respiratorie. Restul de 1/3 este denumit spaţiu mort fiziologic sau total şi are 2 componente. Spaţiul mort anatomic se referă la aerul care ventilează căile aeriene, şi este de 2 ml/kg corp. Spaţiul mort alveolar este aerul care ventilează alveolele pulmonare neperfuzate (a se vedea mai jos). În condiţii normale, în poziţie supină spaţiul mort fiziologic se suprapune cu cel anatomic, cel alveolar reprezentând o cantitate neglijabilă. În ortostatism volumul spaţiului mort alveolar poate ajunge la 60-80 ml. Raportul spaţiu mort/volum curent poate ajunge de la 30% la un individ sănătos la 60-70% în bronhopneumopatia obstructivă cronică BPOC. In astfel de condiţii, raportul ilustrează ineficienţa ventilaţiei.

Disfuncţia ventilatorie obstructivă (DVO) este caracterizată de VEMS < 80% din FVC într-o secundă,

Tabel 2.1. Valorile medii ale volumelor, capacităților și debitelor respiratorii la un adultii tineri de sex masculin

Volume respiratorii		
Volum	**Definiție**	**Valoare (ml)**
Volumul curent (VC)	Volumul de aer inspirat și expirat în cursul respirațiilor de repaus	500
Volumul expirator de rezervă (VER	Volumul de aer eliminat din plămâni printr-o expirație forțată, care urmează după o expirație de repaus	1200
Volumul inspirator de rezervă (VIR)	Volumul de aer introdus suplimentar în plămâni printr-o inspirație forțată, care urmează după o inspirație de repaus	3000
Volumul rezidual (VR	Volumul de aer rămas în alveole la sfârșitul unei expirații forțate; nu poate fi eliminat și are rolul de a păstra alveolele deschise la sfârșitul expirației forțate	1200
Capacități respiratorii		
Capacitate	**Definiție**	**Valoare (ml)**
Capacitatea vitală (CV)	Volumul maxim de aer mobilizabil; reprezintă aerul expirat în cursul unui expir forțat ce urmează unui inspir forțat CV = VC + VIR + VER	4700
Capacitatea inspiratorie (C.I.)	Volumul maxim de aer ce poate fi inspirat, după realizarea unei expirații normale C.I= VC+ VIR	3500
Capacitatea reziduală funcțională (CRF)	Volumul de aer rămas în plămâni la sfârșitul unei expirații normale (CRF)= VER + VR	2400
Capacitatea pulmonară totală (CPT)	Volumul maxim de aer rămas în plămân la sfârșitul unei inspirații profunde CPT = CV + VR	5900
Debite respiratorii		
Debit	**Definiție**	**Valoare**
Minut-volumul	Volumul de aer ventilat în timp de 1 minut prin respirația de reapos	7500 ml
Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS)	Volumul de aer expirat în prima secundă a unei expirații forțate, ce urmează unei inspirații forțate VEMS	80% din CV
Debit ventilator maxim	Volumul de aer ventilat în timp de 1 minut prin respirație forțată	150 l

FVC în limite normale, IT scăzut și se întâlnește în astm bronșic, prezența unor formațiuni tumorale sau corpi străini aspirați în căile aeriene superioare).

La pacienții cu dis*funcție ventilatorie restrictivă (DVR)*, CV și CVF sunt scăzute față de valorile normale, VEMS este proporțional scăzut și IT normal. DVR conduc la hipoventilația alveolară, cauză de insuficiență respiratorie. Cauzele disfuncței pulmonare restrictive sunt reprezentate în tabelul 2.2.

Disfuncțiile ventilatorii mixte (DVM) sunt caracterizate de scăderea CV, a VEMS într-o proporție mai mare decât CV, scăderea IT. DVM pot fi reale, când la restricție se asociază obstrucție, însă de cele mai multe ori DVM este o DVO severă, în care CV scade prin mărirea VR.

Schimburile gazoase alveolo-capilare

Factorii de care depind schimburile gazoase alveolare

Aerul alveolar, împrospătat continuu prin ventilație, este cel care furnizează oxigen circulației pulmonare și care, în același timp, preia CO_2 adus de la țesuturi, pentru a-l elimina la exterior. Aerul alveolar este separat de sângele din circulația pulmonară prin membrana respiratorie, sau alveolo-capilară. Gazele traversează această membrană prin difuziune,

Tabel 2.2. Cauzele disfuncției ventilatorii restrictive

Căi aeriene	Tumori, stenoze
Perete toracic	Volet costal, spondilită anchilozantă, cifoscolioza, obezitate, chirurgia peretelui toracic
Musculatura respiratorie	Polimiozite, hipotiroidism
Limitarea excursiilor diafragmului	Sarcină, colecții intraperitoneale, tumori abdominale, chirurgie abdominală
Pleură	Pleurite, peurezii, fibroze
Centri nervoși de control a respirației, transmisia nervoasă	Deprimarea centrului respirator, tumori intracraniene, scleroză laterală amiotrofică, leziuni medulare, polineuropatii, leziuni de nerv frenic
Joncțiunea neuro-musculară	Miastenia gravis, botulism, curariforme

respectând legea lui Fick. Conform acestei legi, rata difuziunii, definită drept cantitatea de gaz care traversează membrana respiratorie în unitatea de timp, depinde de caracteristicile membranei respiratorii, de proprietățile fizico-chimice ale gazului și de gradientul de presiune pentru fiecare gaz între o parte și alta a membranei respiratorii.

Caracteristicile membranei respiratorii

Membrana respiratorie este ideală pentru difuziune, întrucât are o suprafață extinsă și o grosime redusă, acestea fiind caracteristicile de care depinde hematoza. Suprafața membranei respiratorii, respectiv suprafața pusă la dispoziție pentru difuziune de cele 300 milioane de alveole pulmonare, este de 70-80 m^2 la adult. Membrana este constituită din câteva straturi: perete alveolar, perete capilar, spațiul dintre ele, pelicula de surfactant care tapetează alveolele. Grosimea membranei reprezintă distanța pe care gazul difuzează și nu depășește, în condiții fiziologice, 0,6 μm. Creșterea distanței de difuziune (vârste înaintate, pneumonie interstițială, edem pulmonar acut, fibroze pulmonare, boli de colagen) și pierderea de suprafață de membrană alveolo-capilară (rezecții pulmonare, emfizemul pulmonar) reduc semnificativ schimbul gazos pulmonar.

Proprietățile fizico-chimice ale gazului

Dintre proprietățile fizico-chimice, solubilitatea în apă este cea mai importantă. Deoarece CO_2 este mult mai solubil decât O_2, difuzează de 20 ori mai repede decât acesta și necesită un gradient mai mic de presiune. Din acest motiv, în patologie întâi este afectată difuziunea oxigenului, și abia apoi cea a dioxidului de carbon.

Gradientul presional

Gradientul de presiune parțială al gazului se referă la diferența dintre presiune parțială a gazului între alveole și sângele capilar pulmonar. *Legea lui Dalton* precizează că presiunea totală a unui amestec de gaze reprezintă suma presiunilor individuale ale gazelor respective. Presiunea parțială a unui gaz, într-un amestec de gaze așa cum este aerul, este presiunea exercitată individual de către gazul respectiv.

Gradientul de presiune parțială pentru O_2 are o valoare de 60 mmHg și este orientat dinspre aerul alveolar spre sângele capilarelor pulmonare, aceasta fiind direcția în care difuzează O_2. Chiar dacă în aerul atmosferic O_2 prezintă o presiune parțială de 159 mmHg la nivelul mării, în alveolă aceasta este de doar 100 mmHg, din două motive. În primul rând, apa din mucusul care acoperă căile respiratorii se evaporă continuu la temperatura corpului, iar vaporii rezultați se adaugă gazelor din aerul inspirat.

În al doilea rând, aerul proaspăt care intră în zona respiratorie a plămânului se amestecă cu cel existent deja la acest nivel și care a cedat deja O_2 sângelui pulmonar. În capilarele pulmonare presiunea parțială a sângelui care se întoarce de la țesuturi și este trimis de inima dreaptă la plămîn pentru a prelua O_2, presiunea parțială a acestuia este de 40 mmHg. Astfel, O_2 difuzează din alveolele pulmonare, de la o PAO_2 de 100 mmHg, în capilarele pulmonare, la o PaO_2 de 40 mmHg. În sângele arterial, presiunea parțială a O_2 este de 95 mmHg și nu de 100 din cauza șuntului fiziologic (a se vedea mai jos în tabelul 2.3).

Referitor la CO_2, presiunea parțială a acestuia în sângele venos din capilarele pulmonare este de 46 mmHg, iar în avelolele pulmonare este de 40 mmHg. Cu alte cuvinte, gradientul de difuziune al acestui gaz este de 6 mmHg, de 10 ori mai mic decât cel al oxigenului, orientat dinspre sânge spre alveolă.

Tabel 2.3. Valorile fiziologice ale presiunii parțiale a gazelor respiratorii în aerul alveolar și sânge (mmHg)

	PO_2	PCO_2
Aer alveolar	100	40
Sânge arterial	95	40
Sânge venos	40	46

Gazele respiratorii ajung la echilibru la nivelul membranei alveolo-capilare foarte rapid, în 0,25 sec. La o viteză de circulație normală a sângelui, eritrocitele petrec în capilarele pulmonare aproximativ 0,75 sec, așa încât există o marjă de timp de siguranță pentru schimbul de gaze. În efort fizic, din cauza vitezei mai mari de circulație a sângelui și deci a scurtării duratei de timp în care eritrocitele străbat capilarele pulmonare, difuziunea gazelor este mai puțin eficientă.

Capacitatea de difuziune a membranei respiratorii, numită și factor de transfer, se definește ca volumul de gaz care trece prin membrana alveolo-capilară într-un minut pentru un gradient de presiune de 1 mmHg. Capacitatea de difuziune a O_2 este de 25 ml/min/mmHg în repaos, iar cea a CO_2 variază între 40 și 500 ml/min/mmHg.

Raportul ventilație-perfuzie

Schimbul de gaze are deci loc între sângele pulmonar și aerul alveolar. Prin urmare, pentru asigurarea nivelurilor fiziologice ale gazelor respiratorii în sânge, menținerea valorilor optime ale *raportului ventilație (V) – perfuzie (Q)* pentru fiecare dintre alveoele pulmonare este critică. Transferul ideal de oxigen s-ar produce în condițiile unei distribuții uniforme a ventilației și perfuziei în întreg pământul. Deoarece debitul sanguin în circulația pulmonară V este de 5 l/min, iar ventilația alveolară Q este 4 l/min, raportul fiziologic ventilație – perfuzie V/Q este de 0,8. Atât ventilația, cât și perfuzia sunt însă neuniforme, căci nu toate alveolele sunt ventilate sau irigate optim. Prin urmare, raportul V/Q variază în limite largi la nivelul plămânilor.

Distribuția ventilației

Ventilația depinde de: • *gravitație* – zonele declive sunt mai bine ventilate pe unitate de volum decât cele situate superior (porțiunile dorsale în poziție supină, plămânul decliv în decubit lateral); cu toate acestea, la debutul inspirației, acest tipar este inversat, respectiv doar apexul pulmonar este ventilat. S-a mai sugerat că persoanele obeze prezintă abateri de la tiparul descris; • *mărimea plămânului* – plămânul drept este mai bine ventilat în pozițiile supină și ortostatică; • *distribuția căilor aeriene* – zonele centrale ale plămânului sunt mai bine ventilate decât cele periferice, probabil datorită tiparului inegal de ramificare a arborelui respirator; • *asimetria de structură a unităților respiratorii* – aerul pătrunde mai ușor în unitățile mai mici, fapt important în patologie.

Heterogenitatea globală de ventilație este ilustrată de indicele de clearance pulmonar, care este cu atât mai ridicat cu cât mai inegală este ventilația în regiuni diferite ale plămânului.

Distribuția perfuziei

În ceea ce privește ***perfuzia plămânului***, debitul sanguin din circulația pulmonară, egal cu cel al circulației sistemice, variază între 5 l/min în repaus și 25 l/min în efort fizic. Sângele care irigă plămânul este inegal distribuit între divesrele regiuni. Această perfuzie inegală se datorează: • *gravitației* – valorile de presiune din circulația pulmonară sunt mult mai mici decât cele din marea circulație, ajungând în artera pulmonară la 25 mmHg în sistolă și la 8 mmHg în diastolă, cu o presiune medie de 8 mmHg. La asemenea valori ale presiunii sanguine, efectele gravitației sunt semnificative, iar presiunea hidrostatică poate fi cu 23 mmHg mai ridicată la baza plămânului decât la apex. În aceste condiții, debitul circulator pulmonar este inegal distribuit, crescând liniar de la vârful spre baza palămânului la subiecții în poziție ortostatică; • *presiunea transmurală* – vasul de sânge este complet comprimat dacă presiunea extravasculară este mai ridicată decât cea din vas; • *volumul plămânului* – rezistența la curgerea ssângelui crește atât la volume mari ale plămânului, când capilarele se alungesc și se îngustează, cât și la volume mici, când aceste vase devin sinuoase; • *arhitectura arborelui vascular (ipoteza fractală)* – arteriolele pulmonare sunt mai numeroase decât ramificațiile arborelui bronșic, iar aceste ramificații vasculare extranumerare generează inegalități regionale de perfuzie.

Alterarea raportului ventilație/perfuzie

Necondordanța ventilație/perfuzie are consecințe asupra nivelurilor gazelor respiratorii în sânge. Dacă plămânul nu este ventilat corespunzător, dar este perfuzat normal, nu au loc schimburi de gaze, iar raportul V/Q este subunitar. Sângele care părăsește aceste regiuni are aceleași presiuni parțiale ale gazelor respiratorii ca sângele care a intrat în teritoriul respectiv. Acest sânge venos va altera presiunile parțiale ale O_2 și CO_2 din sângele arterial al circulației sistemice, fenomen numit contaminare venoasă sau șunt. Efectul primar de șunt este scăderea conținutului de O_2 în sângele arterial, în paralel cu creșterea $PaCO_2$. Aceste modificări antrenează hiperventilația ca mecanism compensator, cu readucerea nivelurilor CO_2 la normal. În ceea ce privește nivelurile O_2, acestea nu pot fi crescute semnificativ prin hiperventilație, deoarece sângele unităților pulmonare hiperventilate nu poate câștiga cantități semnificative de O_2 (a se vedea curba de disociere a oxihemoglobinei) și deci nu poate compensa scăderea oxigenării sângelui din zona șuntului decât atunci când V/Q este doar ușor scăzut. Din acest motiv șunturile constituie frecvent cauze de hipoxemie. Șuntul fiziologic se datorează faptului că venele mici thebesiene se varsă direct în atriul stâng; din acest motiv PaO_2 este mai mică decât PAO_2. Șuntul adevărat definește un raport ventilație/perfuzie nul, în cazul perfuziei unor regiuni complet neventilate ale plămânului. Mai comun este efectul de șunt, datorat perfuziei unor regiuni hipoventilate ale plămânului. Fracția de șunt definește raportul dintre cantitatea de sânge șuntat/contaminat și debitul circulator pulmonar și este, la indivizi sănătoși, de sub 10%.

Cauze de șunt sunt alveolele colabate (atelectazie) sau pline cu fluid (edem pulmonar), pneumonia, fibroza pulmonară, ca și obstrucția căilor aeriene mici. În aceste situații, PaO_2 scade progresiv, însă $PaCO_2$ rămâne normală când valoarea fracției de șunt este de de peste 50%. În același timp, valoarea $PaCO_2$ este frecvent mai mică decât ar fi de așteptat, din cauza hiperventilației generate de hipoxemie.

În cazul unui plămân hipoperfuzat, dar normal ventilat, raportul ventilație/perfuzie devine supraunitar. În cazul alveolelor neperfuzate dar ventilate, aerul inspirat nu participă la schimburile gazose (spațiu mort alveolar), reducând eficiența ventilației. În absența unei compensări respiratorii, raportul V/Q este supraunitar, $PaCO_2$ arterial este crescută, iar cea a O_2 scăzută. Deoarece, așa cum se va vedea, centrul respirator este foarte sensibil la variația $PaCO_2$, organsimul va încerca să compenseze prin creșterea minut-volumului.

Distribuția normală a debitului sanguin pulmonar poate fi alterată în bolile pulmonare sau cardiace. Fibroza, tumorile pulmonare, prezența unui chist sau a unui embol, hiperdistensia alveolară și comprimarea capilarelor pulmonare în cazul ventilației sub presiune pozitivă, endarterita, modificările de tonus vascular pulmonar conduc, de obicei, la o scădere locală a debitului sanguin.

Tonusul vascular pulmonar depinde de presiunile parțiale ale gazelor respiratorii în alveole, mai ales O_2, de factori autocrini și paracrini locali, ca și de factori nervoși și endocrini. Aceștia din urmă acționează fie prin intermediul factorilor auto- și paracrini, fie prin acțiune directă asupra celulei musculare netede din peretele vaselor pulmonare.

Principalul stimul arterioloconstrictor este hipoxia alveolară. Acest tip particular de răspuns vascular la hipoxie este un mecanism adaptativ care servește la devierea sângelui din regiunile hipoventilate spre cele mai bine ventilate, cu ameliorarea raportului ventilație/perfuzie. Când vasoconstricția indusă de hipoxie se extinde la mai mult de 20% din patul vascular pulmonar, se poate instala hipertensiunea pulmonară. Unul dintre mecanismele probabile ale arterioloconstricției induse de hipoxie implică lanțul transportor de electroni mitocondrial, care atunci când sesizează hipoxia alveolară generează mesageri secundari, posibil specii reactive ale oxigenului, pentru a crește concetrația intracelulară de calciu, cu contracția consecutivă a mușchiului neted vascular. Substanțele vasoactive eliberate de endoteliu mediază acest efect. $PaCO_2$ crescută are și ea efect vasoconstrictor. Acidoza, fie ea respiratorie sau metabolică, augmentează vasoconstricția indusă de hipoxie, pe când alcaloza determină vasodilatație. La ora actuală există dovezi științifice solide care indică faptul că episoadele nocturne de desaturare

a sângelui arterial în O_2 generate în bolile pulmonare obstructive cronice sau de apnnea de somn sunt acompaniate de creșteri ale Ppa care pot duce la hipertensiune pulmonară și chiar cord pulmonar cronic. Administrarea de vasodilatatoare la pacienții cu BPOC, astm, penumonie inhibă răspunsul vasoconstrictor generat de hipoxie, duce la scăderea PaO_2 și la o creștere a șuntului transpulmonar dreapta-stânga.

Oxidul nitric NO este produs constitutiv în plămânul normal și contribuie la valorile scăzute în circulația pulmonară ale rezistenței periferice. Izoforma constitutivă a nitric-oxid sintetazei produce mici explozii de NO ca răspuns la stresul de forfecare (shear stress), acetilcolină sau bradikinină, în timp ce izoforma inductibilă sintetizează, pe durate extinse de timp și în cantități ridicate, NO ca răspuns la prezența citokinelor proinflamatorii. Oxidul nitric exercită un puternic efect vasodilatator asupra vaselor pulmonare. Un alt factor vasodilatator produs de către endoteliul vaselor pulmonare este epoprostenolul (prostaglandina I2). Pe de altă parte, endotelina-1, eliberată de celulele endoteliale și musculare netede din peretele vascular exercită efecte vasoconstrictoare. În condiții fiziologice, la nivelul circulației pulmonare este prezent un echilibru între secreția de NO și cea de ET-1, ușor în favoarea vasodilatației.

Factorii nervoși implicați în reglarea tonusului vascula pulmonar sunt sistemele adrenergic, colinergic și non-adrenergic-noncolinergic (NANC). Fibrele adrenergice produc vasodilatație în teritoriul pulmonar prin acțiune pe α2 și β2 adrenoreceptori și vasoconstricție prin acțiune pe α1 adrenoreceptori. Acest din urmă răspuns este cel predominant la durere, frică sau anxietate. Fibrele colinergice, ca și cele NANC sunt responsabile de vasodilatație, cu toate că rolul celor din urmă este sub investigație. Factori umorali cu rol vasodilatator sunt: substanța P, bradikinina, vasopresina, adenozina, eicosanoizii. Printre vasoconstrictoare se numără catecoleminele (efect predominant), angiotensina, neurokinina.

Variațiile de debit circulator sunt produse cu modificări minime ale presiunii din circulația mică, întrucât rezistența vasculară pulmonară este considerabil mai mică decât în circulația sistemică.

Schimburile de gaze între sânge și țesuturi

Sângele arterial care vine de la plămân este trimis, prin circulația sistemică, la țesuturi. Reacțiile metabolice celulare consumă în permanență O_2 și sunt o sursă constantă de CO_2. Prin urmare, presiunea parțială a O_2 este mai mică și cea a CO_2 mai mare decât în sânge. Prin urmare, O_2 difuzează dinspre plasmă (PaO_2 = 100 mmHg) înspre țesuturi (PO_2= 40 mmHg), iar CO_2 difuzează de la o presiune parțială de 46 mmHg din țesuturi la o presiune de 40 mmHg în capilarele sistemice. Difuziunea gazelor are loc prin peretele capilar subțire, prin fluidul interstițial și prin membrana celulară, toate permabile pentru gazele respiratorii.

Transportul gazelor în sânge

Transportul, consumul și extracția oxigenului

Sângele arterial sistemic conține un număr de molecule de oxigen echivalent cu un volum de 200 ml gaz pur la presiunea atmosferică. O_2 este transportat în sânge sub 2 forme: dizolvat în plasmă și legat de hemoglobina (Hb).

Oxigenul dizolvat

Oxigenul difuzează prin membrana respiratorie pentru a ajunge în plasmă. Conform legii lui Henry, cantitatea de O_2 dizolvat este direct proporțională cu presiunea parțială a acestui gaz în sânge. Din cauza solubilității reduse a O_2 în apă, doar 0,3 ml de O_2 pot fi dizolvați în 100 ml sânge la o presiune parțială a O_2 de 100 mmHg. Această cantitate reprezintă mai puțin de 2% din O_2 transportat de sânge, restul se fixează pe Hb.

Oxihemoglobina

Pe măsură ce O_2 difuzează din alveole în sânge și presiunea lui parțială crește în plasmă, moleculele dizolvate trec în gradient de presiune în eritrocite, unde formează oxihemoglobina. Hemoglobina, moleculă tetramerică α2β2, leagă necovalent, reversibil, oxigenul molecular la fierul feros (Fe2+) al hemului fiecărei subunități, așa încât o moleculă de hemoglobină poate transporta maximum 4 molecule O_2.

$$O_2 + Hb \leftrightarrow HbO_2$$

Saturația Hb cu O_2 reprezintă proporția de Hb, în procente, care a fixat O_2. Când toate moleculele de Hb sunt încărcate la maxim cu O_2, saturația Hb este

de 100%. La PaO_2 fiziologică, saturația arterială a Hb SaO_2 este de 95-98%. Cu cât mai mare este PaO_2, cu atât mai saturată cu O_2 devine hemoglobina, relația dintre cei 2 parametri fiind descrisă de curba de saturație (sau de disociere) a hemoglobinei(sau a oxihemoglobinei). Aceasta are o formă particulară, sigmoidă, care reflectă afinitatea variabilă a moleculei de hemoglobină, în condiții fiziologice, pentru oxigen. La presiuni parțiale mici ale acestuia, afinitatea Hb este redusă, în schimb crește la presiuni parțiale mari. Acest comportament al Hb este explicat prin „cooperarea" biochimică a celor 4 subunități ale sale – legarea O_2 la o subunitate facilitează legarea O_2 la următoarea. Variabilitatea afinității Hb pentru O_2 în funcție de presiunea parțială a acestuia favorizează atât preluarea O_2 în pământ, unde PaO_2 este menținută constant ridicată și unde hemoglobina îl preia, cât și cedarea sa în țesuturi, unde din cauza consumului constant al oxigenului de către celule, PaO_2 este constant joasă, iar Hb îl eliberează.

Poziția curbei de disociere a oxihemoglobinei este descrisă de PaO_2 la care Hb este saturată în proporție de 50%. În mod normal, aceasta se întâmplă la PaO_2 de 26,7 mmHg. O deplasare spre dreapta a curbei denotă o scădere a afinității Hb pentru O_2, deoarece este nevoie de PaO_2 mai mari pentru a satura 50% din Hb. Dimpotrivă, deplasarea la stânga a curbei indică faptul că Hb devine 50% saturată la presiuni parțiale mai mici ale O_2, adică are o afinitate mai pronunțată pentru acest gaz.

La o PaO_2 de 95-100 mmHg, saturația Hb este de 100%. În condiții fiziologice, conținutul sângelui în O_2 (legat și dizolvat) este de aproximativ 20 ml/dl. Aceasta înseamnă că, la un debit cardiac de 5 l/min, sângele furnizează celulelor organismului 1000 ml O_2/min. În repaos consumul de O_2 al organismului este de 250 ml/min, ceea ce înseamnă că doar o mica parte din O_2 care ajunge în țesuturi este preluat și utilizat. De altfel, sângele venos care părăsește țesutul conține încă O_2 la o presiune parțială de 40 mmHg, la care hemoglobina își păstrează o saturație de 75%. Fracția de extracție a O_2 sau coeficientul de utilizare al O_2 reprezintă procentul din întreaga cantitate de oxigen care ajunge în țesut și care este consumată la acest nivel și are valoarea de 25% în repaos. Atunci când necesitățile de oxigen ale celulelor cresc, Hb eliberează cantități suplimentare de O_2, cu creșterea procentului de extracție al acestui gaz.

Hemoglobina care a cedat O_2 țesuturilor este denumită Hb redusă. Creșterea concentrației acesteia în sângele capilarele sistemice la valori mai mari de 5 g/dl, indiferent de concentrația hemoglobinei oxigenate, duce la cianoză. Aceasta definește coloratia albăstruie a tegumentelor și mucoaselor. Intensitatea culorii depinde de vascularizație, de grosimea și pigmentarea pielii. Apariția cianozei depinde de saturația Hb cu O_2, de concentrația Hb în sânge și de starea circulației capilare (tabelul 2.4). Când hemoglobinemia este scăzută, o proporție mai mare eliberează O_2 în țesuturi, pentru satisfacerea nevoilor acestora, cu instalarea cianozei. Hemoglobinele patologice cu afinitate scăzută pentru oxigen eliberează o cantitate mai mare a acestui gaz în țesuturi, cu creștera concentrației de hemoglobin redusă, sunt și ele o cauză de cianoză. De asemenea, atunci când sângele stagnează în țesut, coeficientul de extracție al oxigenului crește, cu aceleași consecințe.

Tabel 2.4. Principalele cauze de cianoză

Tip	Caracteristică	Cauză
Centrală	SaO_2 scăzută	Afecțiuni pulmonare, hemoglobine patologice cu afinitate scăzută pentru oxigen, altitudine peste 5000 m
Periferică	SvO_2 scăzută (crește coeficientul de extracție a O_2)	Insuficiență cardiacă, șoc, expunerea la frig

Deoarece Hb este aproape complet saturată cu O_2 la PaO_2 fiziologică, PaO_2 mai mari, obținute prin hiperventilație sau inhalarea de oxigen pur, nu produc creșteri apreciabile ale cantității de O_2 transportate de Hb. Ceea ce se modifică însă este O_2 dizolvat, care crește de la 0,3 ml/100 ml la 2 ml/100 ml sânge – această ultimă cantitate reprezintă o proporție semnificativă din O_2 cedat țesuturilor în repaos (100 din cei 250 ml O_2 consumați pe minut în repaus).

Forma sigmoidă a curbei de disociere oferă câteva informații valoroase. În primul rând, scăderea presiunii parțiale a O_2 de la 100 la 60 mmHg este însoțită de o variație mult mai mica a saturației Hb. Acest aspect are implicații importante în patologie sau în expunerea la altitudine, când Hb rămâne la o SaO_2 ridicată, chiar dacă PaO_2 a scăzut semnificativ. În al doilea rând, explică de ce monitorizarea non-invazivă a saturației sângelui cu O_2 eșuează în detectarea scăderilor importante ale PaO_2.

Punctul de cotitură pe curba de disociere a Hb, de la care scăderea presiunii parțiale a O_2 este însoțită de desaturarea marcată a Hb, este cel de 60 mmHg. Curba de disociere devine abruptă la o presiune parțială a O_2 sub această valoare, ceea ce semnifică faptul că o mică scădere a PO_2 generează o scădere marcată a saturației Hb. De altfel, hipoxemia este definită ca scăderea PaO_2 sub 60 mmHg – scăderile sub această valoare ale PaO_2 generează hipoxie tisulară.

Poziția curbei de disociere a oxihemoglobinei este descrisă de PaO_2 la care Hb este saturată în proporție de 50%. În mod normal, aceasta se întâmplă la PaO_2 de 26,7 mmHg. Poziția curbei este influențată de numeroși factori. Astfel, la orice PaO_2, afinitatea Hb pentru O_2 depinde de pH-ul plasmatic, $PaCO_2$ și temperatură. Creșterea temperaturii, creșterea PCO_2 și scăderea pH-ului (toate caracteristici ale unui țesut activ metabolic) deplasează spre dreapta curba de saturație a Hb, care cedează O_2. Dimpotrivă, o deplasare la stânga a curbei, care denotă o afinitate mai mare a Hb pentru oxigen, este produsă de scăderea temperaturii, scăderea PCO_2, creșterea pH-ului, condiții întâlnite în plămân, unde O_2 trebuie preluat.

Un al factor cu impact esențial pe afinitatea Hb pentru O_2 este 2,3 –difosfogliceratul (2,3DPG), produs intermediar al glicolizei intraeritrocitare. 2,3-DPG se găsește în eritrocite în raport stoichiometric cu Hb și scade afinitatea acesteia pentru O_2 de 26 de ori, ceea ce face posibilă eliberarea oxigenului spre țesuturi. Expunerea la altitudine, ca și hipoxia cronică, cresc nivelurile 2,3-DPG în eritrocite, cu deplasarea spre dreapta a curbei de disociere a HbO_2 și cedarea mai facilă a oxigenului.

Evident, capacitatea sângelui de a transporta O_2 nu depinde doar de funcția respiratorie, ci și de funcția aparatului cardiovascular și de prezența în eritrocite a hemoglobinei cu structură și funcție normală. Modificări de conformație ale hemoglobinei pot afecta capacitatea sa de a lega oxigenul. Hb fetală, tetramer $\alpha 2\gamma 2$, are o afinitate mai mare pentru acest gaz, ceea pe permite buna oxigenare a sângelui fetal pe seama celui matern. De asemenea, hemoglobinele patologice cu afinitate mai mare sau mai mică decât cea fiziologică pentru O_2 au un impact semnificativ asupra transportului O_2 în sânge.

Măsurarea cantității de O_2 din sânge

SaO_2 poate fi măsurată relativ acurat cu ajutorul pulsoximetrelor, însă acestea nu detectează carboxihemoglobina sau methemoglobina și nu oferă date relevante în cazul scăderii perfuziei tisulare. Pigmentarea pielii, prezența lacului de unghii sau mișcarea creează, de asemenea, artefacte. SaO_2 nu oferă indicații asupra PaO_2, ale căror valori pot fi apreciate utilizând electroda Clark și a analizoarele de gaz.

Transportul CO_2

Transportul CO_2 se face sub trei forme: dizolvat în plasma (7%), legat de hemoglobină (23%) și sub formă de bicarbonat de sodiu (70%).

CO_2 dizolvat

CO_2 este produs continuu ca deșeu al arderilor celulare și părăsește țesuturile pentru a intra în sângele capilarelor sistemice. Din acest motiv presiunea parțială a acestui gaz este mai ridicată în sângele venos din circulația sistemică, de 46 mmHg în condiții fiziologice. În repaos, un adult produce aproximativ 200 ml CO_2. Cu toate că acesta este mult mai solubil în apă decât oxigenul, doar aproximativ 7% rămâne în formă dizolvată. Restul este transportat în alte forme, ca bicarbonat și carbaminohemoglobină.

Bicarbonat

Cea mai mare parte, 70%, din CO_2 ajuns în eritrocit trece în acid carbonic sub acțiunea anhidrazei carbonice intraeritrocitare, iar acesta disociază în bicarbonat HCO_3^- și H^+:

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

Bicarbonatul trece în plasmă, la schimb cu ionii de clor. Conversia CO_2 la HCO_3^- reprezintă o modalitate importantă de transport a CO_2 de la celule la plămâni și, în plus, contribuie și la menținerea pH-ului sanguin la valori fiziologice, deoarece HCO_3- plasmatic

acționează ca sistem tampon. Când sângele încărcat cu CO_2 ajunge în capilarele pulmonare, acest gaz difuzează prin membrana respiratorie în alveole. HCO_3^- și H^+ se combină pentru a forma H_2CO_3, care disociază în CO_2 și H_2O. Dioxidul de carbon va fi eliminat prin expir.

Carbaminohemoglobina

O parte din CO_2 pătruns în eritrocit se fixează grupările amino expuse (-NH2) ale Hb, formând carbaminohemoglobina. Curba de disociere a carbaminohemoglobinei are un aspect liniar, ceea ce indică o relație de directă proporționalitate între presiunea parțială a CO_2 și saturația Hb cu acest gaz. Cu cât mai mult CO_2 trece în sânge, cu atât mai mare este cantitatea fixată pe Hb. Cantitatea de CO_2 transportată de Hb este influențată de gradul de oxigenare a sângelui - efectul Haldane. Hemoglobina redusă se combină mai ușor cu CO_2 decât hemoglobina oxigenată, și cu atât mai mult CO_2 poate fi transportat de către sânge cu cât PO_2 este mai mică și Hb este mai puțin saturată cu O_2. Cu alte cuvinte, mai mult oxigen descărcat în țesuturile periferice înseamnă că hemoglobina va lega mai avid CO_2. Efectul Haldane susține schimbul de CO_2 nu doar în țesuturi, ci și la plămân. În circulația pulmonară, preluarea O_2 de către Hb facilitează eliberarea CO_2, care va fi eliminat prin expir. Pe de altă parte, pe măsură ce CO_2 intră din țesuturi în sânge, determină disocierea O_2 de pe Hb - efectul Bohr. PCO_2 scăzut în plămâni facilitează încărcarea O_2 (efect Bohr inversat).

Reglarea respirației

Respirația este un proces automat ritmic, produs fără conștientizare. Reglarea respirației se realizează prin mecanisme nervoase și umorale strâns interconectate, care adaptează ventilația pulmonară pentru a satisface nevoile metabolice și comportamentale în continuă schimbare ale individului. Așa cum s-a descris, plămânii urmează pasiv mișcările cutiei toracice, așa încât controlul ventilației se referă la controlul contracției mușchilor respiratori. Mișcările respiratorii sunt comandate de centrul respirator din bulb-punte, care generează intrinsec impulsuri și le trimite la mușchii respiratori.

Parametrii fundamentali care controlează ventilația pulmonară sunt presiunile parțiale ale CO_2, O_2, și pH-ul sanguine. Din acest motiv tiparul respirator este constant în prezența unor nevoi metabolice constante. În plus, respirația este influențată de stimuli care acționează asupra unei varietăți de receptori mecanici și de iritație care monitorizează starea mecanică a plămânului și a cutiei toracice, prezența agenților nocivi sau care adaptează respirația la comportamentul motor.

Activitatea centrului respirator mai poate fi modificată de centrii nervoși superiori, care modulează respirația în timpul activităților nonrespiratorii. Astfel, respirația prezintă variații în timpul stărilor emoționale, este întreruptă de deglutiție, strănut, vomă, tuse, și poate fi, de asemenea, controlată în mod voluntar, pentru perioade scurte de timp.

Generarea tiparului respirator - centrul respirator din trunchiul cerebral

Controlul nervos de bază al respirației este realizat în principal prin neuroni din formațiunea reticulată din bulb și punte, între care există proiecții reciproce. În bulb se găsesc grupurile de neuroni respirator dorsal (GRD) și respirator ventral (GRV). La aceștia se adaugă grupul de neuroni respirator pontin (GRP).

Tiparul respirator ritmic este controlat de un generator central de tipare (GCT). Un astfel de generator este un circuit neuronal care generează modele repetitive de comportament motor, independent de orice stimul: locomoția, gratajul, și chiar expresia facială în cursul stărilor emoționale. În ceea ce privește CGT respirator, deși au fost propuse mai multe variante ale localizării și structurii rețelei neuronale care îl alcătuiesc, unele componente și multe dintre interacțiunile acestui circuit rămân necunoscute. Unii autori consideră că CPG se află în nucleii rețelei pontomedulare, unde s-ar afla o rețea formată din neuroni excitatori și inhibitori care controlează faza inspiratorie și expiratorie a respirației. Alți autori consideră că GRP, GRD și GRV sunt toate posibile localizări ale generatorului central de tipare. În orice caz, activitatea ritmică intrinsecă a unui CGP se datorează probabil unor neuroni de tip pacemaker, care descarcă spontan impulsuri. Sunt două mecanisme posibile care explică o astfel de activitate: depolarizare neuronală în absența unui stimul, datorată

proprietăţilor intrinseci ale membranei celulare, şi inhibiţia reciprocă a reţelelor neuronale interconectate din bulb. Se consideră astfel că există două grupuri de neuroni de tip pacemaker, (inhibitori şi excitatori) care, prin inervaţia reciprocă, se inhibă reciproc şi generează o activitate respiratorie ciclică.

Grupul respirator dorsal este format din neuroni predominant inspiratori, localizaţi în apropierea nucleului tractului solitar (NTS). Eferenţele GRD ajung la neuronii motori ai măduvei spinării, care prin nervii frenici inervează muşchiul şi prin nervii intercostali inervează muşchii intercostali externi.

Grupul respirator ventral se extinde în întreg bulbul rahidian, din zona rostrală şi până în cea caudală, şi are trei subdiviziuni care îndeplinesc funcţii specifice. *GRV localizat în zona cea mai rostrală a bulbului* sau *complexul Bötzinger*, situat în vecinătatea nucleului retrofacial, conţine în special neuroni expiratori care inhibă reţelele respiratorii şi care, în eupnee, au o importanţă critică pentru controlul duratei şi tranziţiei între fazele respiraţiei. Apoi, în regiunea rostrală a GRV intermediar se află un grup de neuroni inspiratori definiţi ca şi *complexul pre-Bötzinger*, care conţine atât neuroni excitatori, cât şi inhibitori. Acesta pare să fie esenţial în generarea ritmului respirator, cu toate că mecanismul său de funcţionare, ca şi conexiunile sale neuronale rămân un subiect controversat. Complexul pre-Bötzinger primeşte informaţii de la hipotalamus, sistemul limbic, cortexul cerebral pentru adaptarea tiparului respirator la stări fiziologice, emoţionale, comportamente. Una dintre relaţiile anatomice şi funcţionale ale complexului pre-Bötzinger este aceea de inervaţie-inhibiţie reciprocă cu neuronii din complexul Bötzinger, relaţie care pare să fie necesară pentru generarea ritmului respirator fiziologic. *GRV intermediar situat în zona mijlocie a bulbului* conţine neuroni motori somatici ai căror axoni părăsesc bulbul prin nervii glosofaringian şi vag. Aceste fibre inervează muşchii faringelui, laringelui şi limbii, maximizând calibrul căilor respiratorii superioare în timpul inspiraţiei. Relaxarea inadecvată a acestor muşchi în timpul somnului contribuie la apneea obstructivă de somn, asociată cu sforăit şi somnolenţă diurnă. *GRV localizat în zona caudală a bulbului* conţine neuroni premotori expiratori care fac sinapsă cu neuroni motori responsabili de inervaţia muşchilor expiratori accesori. Aceşti neuroni sunt în mod normal silenţioşi şi devin activi numai în timpul expiraţiilor forţate. Este posibil ca aceşti neuroni să fie excitaţi de neuroni din GRV rostral.

Neuronii inspiratori ai GRD trimit fibre colaterale către neuronii inspiratori ai nucelului parambiguu din GRV. Aceste conexiuni pot furniza mijloacele necesare pentru sincronizarea ipsilaterală a activităţii inspiratorii dintre neuronii din DRG şi cei din VRG. În plus, colateralele axonice ale neuronilor inspiratori ai nucelului parambiguu de o parte se proiectează către neuronii inspiratori ai nucelului parambiguu contralateral şi invers. Aceste conexiuni pot fi responsabile pentru sincronizarea bilaterală a activităţii neuronilot inspiratori medulari, dovadă fiind activitatea sincronă a nervului frenic bilateral.

În porţiunea dorsolaterală a punţii, s-au găsit atât neuroni inspiratori, cât şi expiratori. Activitatea neuronală inspiratorie este concentrată ventrolateral în regiunea nucleului parabrahial lateral. Activitatea expiratorie este centrată mai medial, în vecinătatea nucleului parabrahial medial. Neuronii respiratori ai acestor nuclei sunt denumiţi ***grupul respirator pontin***, care a fost, şi uneori este încă, numit centru pneumotaxic. Leziuni ale GRP şi vagotomia bilaterală, efectuate experimental, au avut ca rezultat respiraţia apneustică, care constă în inspir prelungir, întrerupt din când în când de expir. Stimularea electrică a GRP limitează inspirul şi creşte frecvenţa respiratorie.

Rolul chemoreceptorilor în reglarea respiraţiei

Factorii esenţiali care controlează eferenţele centrului respirator şi, deci tiparul respirator, sunt nivelurile $PaCO_2$, PaO_2 şi concentraţia H^+ $[H^+]$, identificate de chemoreceptorii periferici din glomusurile carotidiene şi arcul aortic şi de cei centrali din bulb. În esenţă, creşterea $PaCO_2$ şi a H^+ şi scăderea PaO_2 stimulează respiraţia, respectiv cresc frecvenţa respiratorie şi amplitudinea excursiilor respiratorii.

Creşterea $PaCO_2$ şi $[H^+]$ cresc frecvenţa respiratorie prin acţiune pe chemoreceptorii periferici şi centrali. Scăderea PaO_2 stimulează doar receptorii

periferici. Se consideră că receptorii chimici centrali monitorizează perfuzia tisulară cerebrală și nivelurile staționare ale $PaCO_2$, generând aproximativ aproximativ 80% din efectul presiunii parțiale a CO_2 asupra respirației, iar cei periferici răspund la modificările rapide ale $PaCO_2$ în sângele arterial și contribuie, la rândul lor, la ajustarea respirației în funcție de nivelurile sanguine ale CO_2. Chemoreceptorii centrali și periferici sunt conectați anatomic. Datorită acestor conexiuni, corpusculii carotidieni exercită influențe tonice facilitatoare asupra chemoreceptorilor centrali, cu rol în controlul ventilației.

Chemoreceptorii centrali

Chemoreceptorii centrali sunt localizați în zona ventrolaterală a bulbului, în apropiere de centrul respirator, dar într-o regiune distinctă de acesta. Zona chemoreceptoare centrală răspunde la variațiile $[H^+]$ din lichidele cefalorahidian și interstițial cerebral. Variația $[H^+]$ în aceste lichide nu este însă dată de variațiile nivelurilor sanguine ale H^+, ci de cele ale $PaCO_2$. Aceasta deoarece din cauza relativei impermeabilități pentru protoni a barierei hematoencefalice, H^+ nu pot trece din sânge în țesutul cerebral și prin urmare $[H^+]$ cerebrală poate diferi semnificativ față de cea sanguină. Bariera hematoencefalică poate fi însă străbătută ușor de CO_2, așa încât creșterea $PaCO_2$ este urmată de creșterea $PaCO_2$ din lichidul cefalorahidian și țesutul cerebral. Odată ajuns în interiorul barierei hemato-encefalice, CO_2 se hidratează la H_2CO_3 și apoi disociază în HCO_3^- și H^+. Acești H^+ sunt responsabili de scăderea pH-ului și stimularea respirației.

Au fost descrise și alte arii chemosenzitive centrale, în bulb, hipotalamus și cerebel. Astfel, a fost indicată o arie chemosenzitivă suplimentară, situată pe fața ventrală a bulbului, care grupează sub numele de nucleu retrotrapezoid neuroni sensibili la variația PCO_2 și a $[H^+]$. Unii autori consideră că nucleul retrotrapezoid ar stimula ulterior restul zonelor din centrul respirator, prin intermediul cărora ar controla frecvena respiratorie, amplitudinea excursiilor cutiei toracice și expirația forțată.

Chemoreceptorii periferici

Sunt localizați în corpusculii carotidieni de la nivelul bifurcației arterei carotide comune și în arcul aortic, regiuni intens vascularizate. Informația de la nivelul lor este transmisă prin fibre aferente aparținând nervilor glosofaringian, pentru corpusculii carotidieni și vag, pentru arcul aortic, la nucleul tractului solitar (NTS) din bulb din bulb. Celulele nervoase din NTS se proiectează la centrii respiratori.

Chemoreceptorii periferici sunt principalii senzori pentru O_2 din sângele arterial al circulației sistemice. Cu toate acestea, sunt excitați nu doar de hipoxie, ci și de hipercapnie și acidoză, care activează respirația. Cu toate acestea, în condiții de normoxie, chemoreceptorii periferici sunt mult mai puțin importanți decât cei centrali în menținerea $PaCO_2$. Rezecția corpusculilor carotidieni anulează răspunsul ventilator la hipoxie, cu menținerea celui la hipercapnie.

Valorile PaO_2 și cele ale $[H^+]$ și ale $PaCO_2$ se potențează reciproc în ceea ce privește răspunsul chemoreceptorilor periferici. Astfel, în condiții de hipoxie, sensibilitatea acestora la $PaCO_2$ și acidoză este accentuată. Pe de altă parte, creșterea $PaCO_2$ și scăderea pH-ului face chemoreceptorii periferici sensibili la valorile PaO_2. Răspunsul la hipoxie este mult atenuat în condiții de hipocapnie.

Rata de descărcare a chemoreceptorilor periferici este influențată și de alți factori decât PaO_2, $PaCO_2$ și $[H^+]$, factori cu relevanță în patologie. Astfel, hipoperfuzia acestora, în cazul unei hipotensiuni severe, sau hipertermia cresc rata de descărcare a impulsurilor generate, cu stimularea respirației. În plus, activarea chemoreceptorilor periferici poate avea loc și sub acțiunea nicotinei, acetilcolinei, sau a unor medicamente (doxapram). Angiotensina II este produsă local, în corpusculii carotidieni, ca răspuns la hipoxia prelungită sau perfuzia insuficientă (insuficiență cardiacă) și crește sensibilitatea chemoreceptorilor periferici la hipoxie. Dopamina și clonidina atenuează răspunsul ventilator la hipoxia acută.

Răspunsul integrat al centrului respirator la alterarea $PaCO_2$, PaO_2 și pH

Reglarea primară a respirației este realizată de nivelurile CO_2. Frecvența și amplitudinea excursiilor cutiei toracice cresc direct proporțional cu $PaCO_2$. Astfel, dacă PaO_2 este menținută la niveluri constante, ventilația alveolară crește cu aproximativ 2-3 l/

min pentru fiecare creștere de 1 mmHg a $PaCO_2$ arteriale, cu variații interinviduale semnificative. Când $PaCO_2$ crește peste valoarea normală, în primele momente respirația este stimulată de chemoreceptorii periferici, care generează aproximativ 15% din răspunsul ventilator. Apoi stimularea respirației este preluată de chemoreceptorii centrali, care răspund la $[H^+]$ rezultați din disocierea CO_2 la nivel central. Răspunsul ventilator la creșterea $PaCO_2$ este accentuat în hipoxie. Ventilația se intensifică până la un maxim, după care se instalează oboseala respiratorie și narcoza hipercapneică. Răspunsul ventilator poate fi atenuat în bolile pulmonare restrictive sau obstructive, sau în prezența blocului neuro-muscular. În hipercapnia cronică, după 1-2 zile, răspunsul la creșterea suplimentară a $PaCO_2$ este diminuat, întrucât centrul respirator se adaptează la modificările nivelurilor CO_2 prin intervenția rinichilor, care ajustează concentrațiile plasmatice ale H^+ și bicarbonatului.

Scăderea $PaCO_2$ are un efect contrar, respectiv reduce ventilația. Valori ale $PaCO_2$ mai mici de 30 mmHg pot produce două categorii de răspunsuri: fie ventilația diminuă în continuare, cu posibilă apnee, fie respirația este menținută în ciuda scăderii progresive a $PaCO_2$. Acest al doilea tip de răspuns este prezent la indivizi în stare de conștiență și este produs voluntar prin intervenția cortexului cerebral. Răspunsul ventilator la nivelurile sanguine joase de CO_2 este diminuat dacă lucrul mecanic pulmonar este crescut, ca de exemplu în BPOC, deoarece impulsurile nervoase de la centrul respirator sunt mai puțin eficiente în promovarea ventilației, ca rezultat al limitărilor de ordin mecanic.

Răspunsul ventilator la hipoxie este extrem de variabil și constă în creșterea volumului current și a frecvenței respiratorii, în vederea restabilirii PaO_2. Scăderea PaO_2 stimulează chemoreceptorii periferici, însă relația dintre răspunsul respirator și hipoxemie nu este unul linear. Astfel, răspunsul ventilator este puțin marcat la PaO_2 de peste 60 mmHg, la care saturația Hb cu O_2 este ridicată. Dacă PaO_2 scade sub această valoare, modificările ventilatorii sunt mult mai pronunțate. Într-o primă fază, în cîteva secunde de la instalarea hipoxiei la nivelul chemoreceptorilor periferici, are loc stimularea accentuată a respirației. Profunzimea și ritmul respirator continuă să crească pentru următoarele câteva minute. Dacă intensificarea respirației nu reușește să refacă PaO_2, urmează un ușor declin, în care rata de creștere a ventilației diminuă, cu instalarea unui platou în 5-30 minute. Declinul ventilator hipoxic depinde de vârstă, sex, starea de activare a cortexului cerebral. În condițiile în care hipoxia se prelungește pentru ore sau zile, urmează un al doilea vîrf ventilator, cu o pantă ascendentă lentă, de ore, și cu atingerea unui nou platou în aproximativ 24 de ore Acest vârf este mediat mai probabil de angiotensina II produsă local, în zonele chemoreceptoare periferice, deși sunt discutate și alterarrea sensibilității sinusului carotidian la hipoxie și chiar alterarea răspunsului centrilor respiratori.

Deoarece la pacienții cu obstrucție respiratorie cronică, cu hipercapnie și hipoxie de durată, chemoreceptorii se adaptează la $PaCO_2$ constant crescută, unicul stimul al respirației rămâne hipoxia. Administrarea de oxigen la astfel de pacienți poate fi fatală în absența posibilităților de asistare a ventilației. Episoadele de hipoxie cronică intermitentă accentuează răspunsul ventilator la hipoxia acută.

Sunt de menționat reacțiile cardiovasculare produse ca răspuns la hipoxie (tahicardie, creșterea presiunii arteriale și redistribuția sângelui spre miocard și creier), ca și devierea spre stânga a curbei de disociere a Hb.

Răspunsul ventilator la modificările de pH

Dezechilibrele acido-bazice produc răspunsuri importante ale ventilației. În acidemiile metabolice, ca răspuns compensator, ventilația se intensifică pe măsură ce pH-ul scade. Eliminarea unor cantități mai mari de CO_2 duce la restabilirea pH-ului. Reacția este rezultatul stimulării chemoreceptorilor periferici de către H^+ și este independentă de valorile $PaCO_2$.

Reflexe care influențează respirația

Acțiunea unor stimuli chimici, mecanici, termici, dureroși asupra unor receptorilor corespunzători poate modifica tiparul respirator. În parte, acești receptori generează doar răspunsuri respiratorii; există însă receptori implicați în reglarea unor alte procese biologice din organismul uman, și a căror stimulare produce și ajustări ale ventilației pulmonare.

Histamina, bradikinina și prostaglandinele acționează asupra unor chemoreceptori localizați superficial în căile aeriene și produc o respirație rapidă superficială, bronhoconstricție, tuse și strănut. Acest reflex este declanșat și de agenții iritativi, cum sunt particule inhalate, sucul gastric sau fumul de țigară, situație în care are rolul de a preveni pătrunderea acestor genți în profunzimea arborelui bronșic.

Chemoreflexul laringian constă în inhibiția respirației până la apnee, închiderea orificiului glotic și bradicardie ca răspuns la stimularea receptorilor situați în epiteliul care acoperă epiglota și laringele superior de către cantități mici de apă sau clor. Reflexul este exacerbat la prematuri, în hipoglicemie și la indivizii în anestezie.

Reflexul de inflație Hering-Breuer este un reflex inhibo-inspirator, aproape absent la adult, însă prezent la nou-născut și sugar, la care este posibil să joace un rol semnificativ. Reflexul constă în limitarea inspirației și inițierea și prelungirea expirației atunci când este atins un nivel critic de inflație pulmonară. Punctul de plecare al acestui reflex îl constituie distensia mecanoreceptorilor localizați în celulele musculare netede din peretele bronșic în situația în care sunt ventilate volume mari de aer.

Receptorii juxtapulmonari (receptorii J) se găsesc în interstițiul pulmonar, în juxtapoziție față de capilarele pulmonare, și sunt stimulați ori de câte ori capilarele pulmonare sunt destinse. Acești receptori fac ca prezența unui embol în vasele mici pulmonare sau congestia pulmonară să fie tradusă prin printr-o respirație rapidă superficială, cu scurte pauze respiratorii sau chiar apnee.

Stimularea receptorii cutanați din ariile inervate de nervul trigemen generează bradipnee și chiar pauze respiratorii la indivizii conștienți, răspuns care se atenuează cu vârsta.

Stimularea nocireceptorilor sau termoreceptorilor rezultă în tahipnee. Reflexele viscerale (distensia veziculei biliare, tracțiunea de mezzo-uri) sunt asociate, de obicei, cu apnea.

Baroreceptorii din sinusul carotidian și arcul aortic sunt implicați în principal în reglarea cardio-circulatorie, însă, pe lângă răspunsurile cardiovasculare, scăderea presiunii arteriale induce hiperventilație.

Proprioceptorii musculoscheletali sunt sensibili la modificările de lungime și tensiune ale mușchilor respiratori și joacă un rol indirect în stabilirea momentului de trecere de la inspirație la expirație. În particular, rolul reflexele miotatice declanșate de fusurile neuromusculare din musculatura respiratorie, contribuie probabil la augmentarea forței de contracție a mușchilor inspiratori în condiții de rezistență crescută la curgere a căilor aeriene și de complianță pulmonară scăzută. Atunci când fusurile neuromusculare sesizează o discrepanță între o anumită intensitate a contracției comandate de centrul respirator și cea realizată în fapt, cu inflație insuficientă a plămânului, ca de exemplu la pacienții cu emfizem sever sau cu hiperinflație pulmonară, trimit sistemului nervos central un feed-back care face ca pacientul să experimenteze senzația de dispnee.

Centri nervoși superiori care influențează respirația

Controlul voluntar al respirației

Deși centrul respirator din trunchiul cerebral reglează involuntar respirația, frecvența și profunzimea acesteia pot fi controlate conștient. Controlul voluntar este posibil prin intermediul semnalelor emise de cortexul motor și transmise prin tractul corticospinal către neuronii motori care inervează musculatura respiratorie, ocolind centrii bulbari. Cu toate acestea, abilitatea unui individ de a-și controla în mod voluntar respirația este limitată, întrucât centrii respiratori ai trunchiului cerebral reiau controlul automat al respirației când $PaCO_2$ sanguină atinge niveluri critice. Este important faptul că, în situațiile în care când activitatea centrului respirator din trunchiul cerebral este compromisă, respirația poate fi menținută prin comandă corticală. Controlul voluntar al respirației face posibilă vorbirea, fluieratul, utilizarea instrumentelor muzicale de suflat.

Adaptarea respirației la comportamente motorii complexe

Respirația este coordonată cu acte motorii complexe (căscat, deglutiție, vărsături), fapt posibil datorită conexiunilor neuronilor respiratori cu centrii nervoși care comandă astfel de comportamente. Apneea reflexă de deglutiție sau în timpul vomei este esențială pentru supraviețuire, întrucât căile

aeriene și digestive prezintă segmente comune. O eventuală lipsă de coordonare la acest nivel în stări de ebrietate sau comatoase poate duce la aspirația conținutului digestiv în căile aeriene.

Modificări respiratorii asociate unor stări afective

Stările afective generează modificări fiziologice în întreg organismul. Cele mai multe date indică faptul că anxietatea este însoțită de hiperventilație. Frica, groaza, furia și pasiunea pot fi asociate, fiecare dintre ele, cu schimbări majore ale tiparului respirator, cu toate că nu este limpede dacă acestea produc alterări distincte ale respirației. În orice caz, hiperventilația este considerată o marcă a stărilor emoționale, în general. Nu este mai puțin adevărat că respirația, la rândul ei, influențează starea emoțională a individului.

Reglarea respirației și alternanța somn-veghe

Reglarea respirației este diferită în somn față de starea de veghe, cu diferențe care țin de tipul și stadiul de somn. În primul rând, *tranziția de la starea de veghe la cea de somn* este însoțită de instabilitate respiratorie și uneori de apnee centrală, care produce trezirea pentru scurte perioade de timp, perioade însoțite de hiperventilație compensatorie. Hipocapnia consecutivă va duce din nou la apnee odată cu reluarea somnului. În *somnul liniștit*, respirația este reglată în principal prin informațiile trimise de către chemo- și mecanoreceptori, similar stării de veghe. Pentru că sensibilitatea acestora la hipoxie sau hipercapnie este însă diminuată și pentru că nevoile metabolice ale organismului sunt mai mici, minut-volumul scade scade progresiv din perioada de instalare a somnului până la un minim în stadiul 3 de somn. Tiparul respirator este mai regulat decât cel din veghe, oscilațiile respiratorii sunt atenuate, iar $PaCO_2$ se stabilizează la o valoare mai ridicată. Alte evenimente fiziologice comune sunt îngustarea căilor aeriene cu creșterea rezistenței acestora la curgerea aerului. În cazuri extreme, colapsul complet al căilor aeriene este responsabil de apneea obstructivă în somn, cauză a unor hipoxemii severe. În *somnul paradoxal* (somn REM), controlul respirației este realizat mai degrabă de către mecanisme comportamentale decât de nevoile metabolice ale organismului. Frecvența respiratorie este de regulă crescută, iar ritmul respirației neregulat. Atonia mușchilor scheletici, inclusiv a celor respiratori, în episoadele de somn REM fac ca acesta să fie asociat cu o relativă hipoventilație.

Alți factori care modulează respirația

La *vârstnici* se produce un declin al funcției respiratorii, datorat modificărilor degenerative de la nivelul chemoreceptorilor și datorită pierderii legăturilor anatomo-funcționale între chemoreceptori, trunchiul cerebral și mușchii respiratori. Debitul sanguin cerebral și răspunsul cardiovascular la $PaCO_2$ sunt, de asemenea, diminuate la vârstnici. Cu toate că există indicii că răspunsul ventilator este normal la hipoxie, unii autori susțin că în timpul somnului liniștit, vârstnicii au o sensibilitate accentuată a chemoreceptorilor, cu răspuns exagerat la hipoxia izocapneică. Ventilația prea intensă este urmată de hiperoxie, cu suprimarea respirației. Aceasta ar explica episoadele mai frecvente la vârstnici de de apnee de somn centrală la vârstnici.

Sexul – dacă cele mai multe date din literatură nu indică diferențe între cele două sexe în ceea ce privește răspunsul ventilator la hipoxie, se pare că în timpul somnului non-REM, răspunsul respirator la $PaCO_2$ este mai puțin marcat la sexul feminin comparativ cu cel masculin.

Factorii genetici sunt responsabili de entități patologice specifice. Mutațiile la nivelul genei PhoxHOX2b, care controlează factori de transcripție importanți în dezvoltarea centrului respirator, determină hipoventilația congenitală, iar deleția factorului de transcripție Dbx1 face imposibilă inspirația, prin impactul pe care îl are asupra neuronilor din centrul pre-Botzinger.

Insuficiența respiratorie

Insuficiența respiratorie este o entitate patologică definită ca incapacitatea sistemului respirator de a-și realiza funcția, cu alterarea homeostaziei sanguine a gazelor respiratorii. În tabelul 2.5 este prezentată clasificarea formelor de insuficiență respiratorie.

Hipoxemia se referă la scăderea PaO_2 la valori de sub 60 mmHg. Așa cum s-a văzut, la aceste valori saturația Hb cu O_2 scade semnificativ, cu instalarea consecutivă a hipoxiei. Hipoxemia reprezintă o

Tabel 2.5. Insuficiența respiratorie – clasificare

Criteriu de clasificare	Categorii	Caracterizare
Modificarea presiunilor parțiale arteriale ale gazelor respiratorii	Tip I (hipoxică, parțială)	PaO_2 < 60 mmHg $PaCO_2$ – normal sau scăzut
	Tip II (hipercapnică, globală)	$PaCO_2$ > 50 mmHg PaO_2 normală sau < 60 mmHg
Durată	Acută	Debut recent – minute, ore
	Cronică	Dezvoltată în zile, săptămâni
pH sanguin	Compensată	pH arterial = 7,4
	Decompensată	pH scăzut

amenințate imediată majoră la adresa funcțiilor de organ.

Hipoxia definește deficitul de O_2 la nivel tisular. Tipurile de hipoxie pot fi regăsite în tabelul 2.6.

Hipercapnia definește o $PaCO_2$ crescută la peste 50 mmHg. Aceasta se poate datora atât unor cauze

Tabel 2.6. Tipuri de hipoxie și cauza lor

Tip de hipoxie	Caracteristică	Cauze
Hipoxie hipoxică	Scăderea presiunii parțiale a O_2 în aerul alveolar	Modificări calitative sau cantitative ale aerului inspirat
Hipoxie hipoxemică	Scăderea PaO_2	Hipoventilație, alterarea raportului V/Q alterarea difuziunii gazelor
Hipoxie de transport	Scăderea capacității sângelui de a transporta O_2	Scăderea numărului de eritrocite, hemoglobină deficitară cantitativ sau calitativ, intoxicația cu CO, staza circulatorie
Hipoxia histotoxică	Incapacitatea țesuturilor de a utiliza O_2	Intoxicație cu cianuri, hipotermie

respiratorii, cu retenția CO_2 în organism, cât și unei producții exagerate de dioxid de carbon (tabelul 2.7)

Insuficiența respiratorie poate avea,deci, drept cauză o suferință care alterează oricare dintre etapele respirației: ventilația pulmonară, schimbul de gaze alveolo-capilar, transportul gazelor în sânge sau respirația internă. Aceasta explică faptul că bolile respiratorii propriu-zise nu sunt singura cauză de insuficiență respiratorie; afecțiuni cardiovasculare, hematologice, neuromusculare, endocrine, dezechilibrele metabolice, patologia sistemului nervos central sau periferic, traumatismele sau intoxicațiile pot genera, la rândul lor, insuficiență respiratorie.

Tabel 2.7. Principalele cauze ale hipercapniei

Cauza	Mecanism fiziopatologic
Respiratorie	Hipoventilație, alterarea raportului V/Q, alterarea reglării respirației
Producție crescută de CO_2	Febră, efort, boli consumptive, ingestie crescută de carbohidrați

BIBLIOGRAFIE

1. Amerman E.C. Human Anatomy and Physiology; Pearson Education; Second Edition, NY; 2019
2. Bates JHT: Systems physiology of the airways in health and obstructive pulmonary disease. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med. 2016; 8(5): 423-437 doi:10.1002/wsbm.1347.
3. Boron W.F., Boulpaep E.L. Medical Physiology; Elsevier Inc; Third Edition, 2017
4. Chowdhuri S, Badr MS. Control of ventilation in health and disease. Chest 2019, 151(4),917-929
5. Cloutier MM. Respiratory Physiology, 2nd ed., Elsevier, 2019
6. Copstead LE, Banasik J. Pathophysiology. Elsevier, 6th ed., 2019
7. Dempsey JA, Smith CA. Update on chemoreception. Clinics in Chest Medicine,2019,40(2)269-283
8. Evgenov O.V., Liang Y., Jiang Y., Blair J.L. Miller's Anesthesia: Pulmonary Pharmacology and Inhaled Anesthetics; Elsevier Inc; Ninth Edition; 2020:21, 540-571
9. Gertler R. Respiratory mechanics. Anesthesiology Clin 39:415-440, 2021
10. Goldberg S, Ollila HM, Lin L, Sharifi H,Rico T, Andlauer O, et al. Analysis of Hypoxic and Hypercapnic Ventilatory Response in Healthy Volunteers. PLoS ONE 12(1): e0168930.doi:10.1371/journal. pone.0168930
11. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology, Elsevier Inc., 14th ed, 2021
12. Guyenet PG, Stornetta RL, Soua GMPR, Abbott SBG,Shi Y et al. The retrotrapezoid nucleus: central chemoreceptor and regulator of breathing automaticity. Trens in Neurosciences, 2019, 42911), 807-824

13. Itturiaga R, Rey S, Del Rio R. Cardiovascular and ventilator acclimatization induced by chronic intermittent hypoxia: a role for the carotid body in the pathophysiology of sleep apnea. Biol Res 2005,38:335-340

14. Jerath R, Beveridge C. Respiratory rhythm, autonomic modulation and the spectrum of emotions: the future of emotion recognition and modulation. Front.Psychol,2020, | https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01980

15. Kane AD, Kothmann E, Giussani DA. Detection and response to acute systemic hypoxia. BJA Education, 2020, 20(2):58-64

16. Kavanagh BP, Hedenstierna G. Pulmonary Physiology in Health. In Miller's anesthesia, 9th ed, 2020 Elsevieer

17. Lumb A. Nunn and Lumb's Applied Respiratory Physiology: Control of breathing; Elsevier Inc; Ninth Edition, 2021: 4, 42-58.e3

18. Lumb A, Horncastle E. Pulmonary Physiology. In Pharmacology and Physiology for Anesthesia, Elsevier, Hemmings H ed, 2nd Ed, 2019. DOI: 10.1016/B978-0-323-48110-6.00026-6, 586-612

19. Lumb A. and Kumara P. Smith and Aitkenhead's Textbook of Anaesthesia: Respiratory system; Elsevier Inc; Seventh Edition; 2019: Chapter 10, 175-199.e1

20. Malik V, Smith D, Lee-Chiong T. Respiratory Physiology During Sleep. Sleep Med Clin,2012, 7(3):497-505

21. Marieb E.N, Hoehn K. Human Anatomy and Physiology: The respiratory system; Pearson Education, Inc. Ninth Edition, USA; 2013

22. Motoyama E.K., Finder J.D. Smith's Anesthesia for Infants and Children: Book chapter. Respiratory Physiology; Elsevier Inc; Ninth Edition; 2017: 3, 23-72.e15

23. Ochs M, Obrodovich H. The structural and physiologic basis of respiratory disease. In: Kendigts Disorders of respiratory Tract in Children. 9th ed, Elsevier, 2019

24. Silverthorn D.U. Human Physiology: An integrated approach. Pearson Education; Eighth Edition, 2019

25. Sisson T, Claar D, Chesnutt M, Prendergast T.J. Pulmonary disease. In Pathophysiology of disease: an introduction to medicine, eds. Hammer GD, McPhee SJ. McGraw-Hill,8th ed, 245-288, 2019

26. Suciu S. Noțiuni fundamentale de fiziologie umană. Ed. Medicală Universitară „Iuliu -Hațieganu", Cluj -Napoca; 2007

27. Teppema LJ, Dahan A. The ventilator response to hypoxia in mammals: mechanics, measurement, and analysis. Physiol Rev,2010,90:675-754

28. Weinberger SE, Cockrill BA, Mandel J. Principles of Pumonary Medicine, 7TH Ed, Elsevier 2019

29. Wilson WC, Benumof JL. Physiology of the airway. In Benumof and Hagberg,s Airway Management, 4th ed, Elsevier 2017, pp.118-158

30. Yang CF, Kim EJ, Callaway EM, Feldman JL. Monosynaptic projections to excitatory and inhibitory preBotzinger complex neurons. Front. Neuroanat., 2020, https://doi.org/10.3389/fnana.2020.00058

Abrevieri

PaO_2 = presiunea parțială a O_2 arterial

PAO_2 = presiunea parțială a O_2 în aerul alveolar

PO_2 = presiunea parțială a O_2 în țesut

$PaCO_2$ = presiunea parțială a CO_2 arterial

SaO_2 = saturația Hb cu O_2 în sângele arterial

SvO_2 = saturația Hb cu O_2 în sângele venos

V = ventilația pulmonară (minut volumul)

Q = perfuzia pulmonară (debitul sanguin pulmonar)

$[H^+]$ = concentrația protonilor

3

ANAMNEZA ȘI EXAMENUL OBIECTIV ÎN PATOLOGIA RESPIRATORIE

Anca Diana Măierean

Anamneza

În evaluarea unui caz medical, anamneza și examenul obiectiv reprezintă repere de orientare a diagnosticului și stau la baza parcurgerii etapelor complexe de diagnostic diferențial.

O anamneză amanunțită cuprinde următoarele elemente:

Motivele prezentării la medic

Pacientul se prezintă datorită unor simptome care pot orienta spre diagnostic: febra, tusea, dispneea, hemoptizia, durerea toracică, inapetența, scăderea în greutate, fatigabilitatea.

Datele de indentificare ale pacientului (vârstă, sex)

Antecedentele heredo-colaterale (AHC)

Acestea sunt importante în patologia respiratorie cu componentă genetică precum fibroza chistică, boala Rendu-Osler, Sindromul Kartagener și emfizemul pulmonar secundar. În cazuri selecționate poate exista transmiterea unei predispoziții pentru boală. În astfel de situații este vorba despre transmiterea predispoziției atopice în astmul bronșic sau transmiterea predispoziției pentru tuberculoză pulmonară (deprimarea activității limfocitelor în patogeneza tuberculozei poate exista în cazul limfocitului T).

Antecedente personale fiziologice (APF) și patologice (APP)

În cazul femeilor, condițiile fiziologice necesită a fi menționate (menstruație, sarcină). În cazul existenței endometriozei, pacientele pot prezenta în timpul menstruației spute hemoptoice. Totodată, tuberculoza genito-urinară poate determina o sterilizare primară sau amenoree recentă.

În plus, necesită a fi evaluate posibilele alergii la factori de mediu sau medicamente. În cadrul antecendentelor personale patologice, câteva aspecte necesită a fi urmărite. La pacienții cu astm bronșic pot exista manifestări alergice de tip urticarie sau edem Quincke în antecedente. Frecvent, în cazul pacienților cu bronșiectazii sau supurații pulmonare cronice, anamneza relevă existența în copilărie a rujeolei sau a tusei convulsive. În plus, antecedentele de pneumonie recurentă cu aceeași localizare trebuie să ridice suspciunea de bronșiectazie și în unele cazuri de cancer pulmonar.

Medicația

Medicația cronică a pacientului are o importanță aparte în patologia respiratorie, cu atât mai mult cu cât unele medicamente utilizate în terapia bolnavilor cu patologie cardiovasculară pot determina simptome respiratorii. Dintre acestea, inhibitorii de enzimă de conversie ai angiotensinei sunt responsabili de apariția tusei seci, iar amiodarona poate agrava o afecțiune pulmonară nediagnosticată prin determinarea unui grad de fibroză pulmonară. În plus, în cazul pacienților cu patologie pulmonară diagnosticată anterior care utilizează în mod cronic dispozitive inhalatorii, necesită a fi evaluată complianța, posibilele complicații (de exemplu, candidoza orofaringiană în cazul tratamentului de corticosteroizi inhalatori) și tehnica de inhalare.

Condiții de viață și muncă

Mediul rural, mediul urban – cele două medii de viață diferă prin prezența unei mai mari aglomerări și a mai multor noxe profesionale. Mediul urban oferă un acces crescut la confortul modern, o alimentație mai bogată și mai variată și o asistență medicală mai calificată și mai accesibilă. Pe de altă parte, mediul rural este caracterizat de o atmosferă lipsită de impurități, de un ritm de muncă inegal, un confort și o alimentație mai modestă, un nivel igienico-sanitar și cultural mai scăzut și o asistență medicală mai puțin calificată.

Locuința – necesită a fi menționate condițiile de locuit (habitat restrâns, salubritate, animale de companie, respectarea măsurilor de igienă). În țările în curs de dezvoltare, aburii, fumul provenit din gătitul în spații închise, încălzirea cu sobă cu lemne sunt considerați factori de risc majori pentru apariția bolilor pulmonare, mai ales în rândul femeilor.

Profesia – reprezintă un factor complex de care depind condițiile de viață și muncă ale unui individ. Există o serie de profesii care predispun pacientul la apariția patologiei respiratorii cu caracter profesional (Pneumoconioze, Azbestoze, Silicoză, Berilioză, Bissinoză, Pneumonie chimică, mezoteliom, fibroză pulmonară, pneumonii interstițiale, astm bronșic alergic si non-alergic prin mecanism iritativ). Condițiile de la locul de muncă (stres, factori mecanici, solicitare constantă, eforturi susținute, surmenaj) sunt factori care contribuie la apărarea generală a organismului și care pot influența apariția unor boli contagioase pulmonare (în special tuberculoza).

Factori economico-sociali – joacă un rol în apariția bolilor respiratorii, în special în epidemiologia Tuberculozei. Aceștia pot avea repercursiuni atât în sens pozitiv (augmentarea capacității de apărare a organismului) cât și în sens negativ (diminuarea rezistenței sau creșterea receptivității).

Consumul de toxice – o importanță aparte o are *fumatul*. Dacă pacientul are istoric de fumat trebuie întrebat când a început să fumeze, cât a fumat, când a sistat fumatul, ce forme de tutun a consumat și despre expunerea pasivă în mediul de lucru sau la domiciliu. În practica clinică, evaluarea cantitativă a consumului de tutun se face prin intermediul indicelui pachete/an calculat după formula: numărul de pachete de țigări fumate pe zi x numărul de ani de fumat, unde un pachet de țigări = 20 țigări. Un alt instrument care stadializează dependența de nicotină la fumători, este testul Fagerstrom.

Alcoolismul cronic – constituie o problemă socială importantă, atât prin tulburările metabolice pe care le determină, responsabile de perturbarea mecanismelor imune, cât și prin cumulul de factori nefavorabili precum promiscuitatea, diversele excese, cauterismul, dezorganizarea familiei, subalimentația, indisciplina și lipsa cooperării în respectarea măsurilor de profilaxie.

Alimentația – alimentația insuficientă și dezechilibrele nutriționale influențează direct terenul receptiv prin scăderea rezistenței organismului astfel încât acești pacienți au risc crescut de a dezvolta atât boli respiratorii contagioase (Tuberculoza), cât și cancer bronhopulmonar.

Istoricul bolii actuale

În conturarea unui diagnostic clinic, trebuie să fie luat în considerare debutul acut sau insidios al simptomelor asociate cu o posibilă patologie respiratorie [1,2].

Examenul obiectiv

Examenul obiectiv al toracelui include inspecția, palparea, percuția și auscultația [3-7].

Inspecția

Inspecția reprezintă o metodă simplă de examinare, care efectuată corect poate oferi date importante

pentru stabilirea diagnosticului. Se iau în considerare atitudinea şi poziţia pacientului, starea de nutriţie, faciesul, tegumentele şi mucoasele, aspectul fanerelor, modificări ale sistemului osteo-articular şi tulburările neurologice.

a. *Atitudinea* şi *poziţia pacientului* oferă date semnificative pentru diagnostic. Poziţia ortopneică denotă o scădere a funcţiei de hematoză, cauza fiind respiratorie (astmul bronşic, edemul pulmonar, limfangită carcinomatoasă, pneumotoracele, pneumonia) sau cardio-vasculară. Este caracterizată prin faptul că dispneea apare sau se agravează în clinostatism şi se ameliorează când pacientul stă în poziţie şezândă sau uşor ridicat, favorizând acţiunea muşchilor respiratori accesori.

Poziţiile antalgice cele mai frecvent înâlnite sunt:

- în caz de pleurezie masivă, pe partea afectată
- în caz de pleurită sau cortico-pleurită, pe partea sănătoasă
- în cazul bronşiectaziilor sau bronşitelor cronice, poziţii de drenaj al bronşiilor

b. *Starea de nutriţie* relevă răsunetul general al afecţiunilor respiratorii asupra organismului. În prezenţa unor boli grave precum tuberculoza, neoplasmul bronhopulmonar şi în supuraţiile bronhopulmonare aceasta este profund alterată, întâlnindu-se reducerea sau dispariţia ţesutului adipos subcutanat şi hipotrofia ţesutului muscular.

În cazul obezităţii, în special a celei abdominale, are loc ascensionarea diafragmului, reducând mobilitatea acestuia, limitând capacitatea pulmonară şi determinând astfel o disfuncţie ventilatorie restrictivă.

c. *Faciesul* poate oferi date importante despre prezenţa unor boli respiratorii cum ar fi:

- faciesul roziu „pink puffer" în emfizemul pulmonar
- facies cu cianoză intensă a pometilor şi buzelor, exoftalmie şi congestie conjunctivală – „blue bloatter" - în bronşita cronică
- facies ftizic, pometi vultuoşi, facies supt, transpirat, pamântiu – în tuberculoza cavitară
- facies vultuos - congestiv cu roseaţa pometului de partea bolnavă – în pneumonii
- facies cianotic – cu cianoză intensă a buzelor, pometilor şi a vârfului nasului – denotă o afecţiune gravă pulmonară (bronhopneumonie, pneumonie masivă, bronhopneumopatie obstructivă cronică în stadiu avansat, neoplasm pulmonar, etc.) sau un cord pulmonar cronic.

d. *Examenul tegumentelor şi mucoaselor*

- în cazul pneumoniilor virale sau în pneumonia francă lobară se întâlneşte herpesul labial
- în cordul pulmonar cronic, tegumentele sunt intens cianotice în special la nivelul feţei, însoţite de turgescenţa jugularelor, ascită şi edeme ale membrelor inferioare
- în cazul afecţiunilor pulmonare aflate în stadiul avansat (tuberculoza cronică, neoplasm bronhopulmonar, etc) sunt remarcate tegumente palide cu aspect cianotic sau teros, însoţite uneori de edeme hipoproteinemice
- în tumorile sau adenopatiile mediastinale importante, bolnavii prezintă congestia conjunctivelor, edeme cianotice ale feţei, gâtului şi toracelui superior şi circulaţie venoasă colaterală exprimată la nivelul toracelui
- în anumite boli pulmonare cronice caracterizate prin hipoxemie, poliglobulia determină culoarea roşie violacee a tegumentelor, fiind întâlnită în special la nivelul feţei.

e. *Aspectul fanerelor* poate decela modificări de tipul degetelor hipocratice tipice pentru afecţiuni pleuro-pulmonare cronice (abces pulmonar, fibroză pulmonară, bronşiectazii, empiem, cancer bronhopulmonar, scleroemfizem, bronhopneumopatie obstructivă cronică) sau pentru eritem nodos ce poate fi întâlnit la pacienţii cu sarcoidoză, tuberculoză sau alte boli sistemice cu afectare pulmonară.

f. *Modificări ale sistemului osteo-articular şi tulburări neurologice*

- dureri şi tumefieri articulare, frecvent paraneoplazice (osteoartropatia pneumică), nevralgia de plex brahial, asociată cu ptoză palpebrală şi mioză, caracteristică pentru sindromul Pancoast –Tobias sau rar, în tuberculoza cu localizare apicală.
- tremor specific în cazul hipercapniei acute sau cronice acutizate, sevraj alcoolic, patologie hepatică.

Inspecţia cutiei toracice se efectuează în ortostatism, clinostatism, poziţie şezândă în dependenţă de caracterul afecţiunii şi starea pacientului.

Modificările patologice ale toracelui se referă la modificări tegumentare ale peretelui toracic, modificări de formă si modificări ale dinamicii respiratorii.

Modificările tegumentare se referă la apariția circulației superficiale colaterale la nivelul toracelui care apare în caz de compresiune pe vena cavă superioară (ex. Sindromul mediastinal). În funcție de severitatea compresiunii se poate remarca dilatarea vaselor conjunctivale, turgescența jugularelor și edemul în pelerină. În bolile pulmonare cu transpirații abundente (ex. Tuberculoza pulmonară) se pot întâlni pitiriazisul versicolor și micoza sub formă de pete maronii. Prezența erupțiilor veziculare pe traiectul nervilor intercostali este tipică pentru zona zoster. În tumorile mediastinale și în emfizemul pulmonar sever se pot observa venectazii la baza hemitoracelui și uneori și la rădăcina membrelor superioare. Edemul localizat la nivelul unui singur hemitorace relevă prezența unei colecții pleurale purulente masive.

Modificările de formă ale toracelui pot fi bilaterale și unilaterale [4].

Deformări bilaterale simetrice ale cutiei toracice [4]

Toracele emfizematos sau în butoi (fig. 3.1)

- aspect globulos, unghi xifoidian obtuz, gât scurt, fose supraclaviculare pline, spații intercostale lărgite, coaste orizontalizate

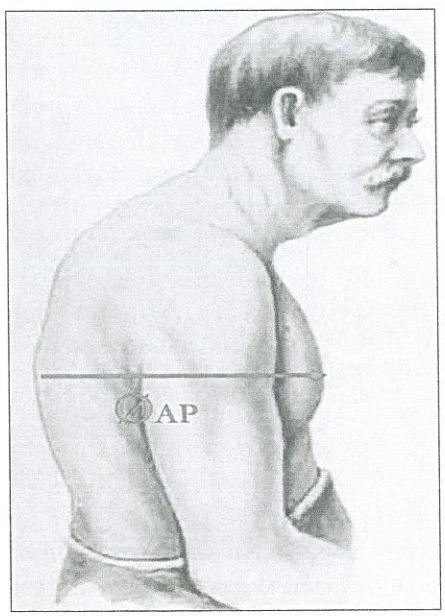


Fig.3.1. Torace emfizematos sau în butoi

- este întâlnit în bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) și în astmul bronșic.

Toracele astenic sau paralitic (fig. 3.2)

- toracele este alungit, cu diametrele micșorate, coastele verticalizate, umerii coborâți, fosele supra și infraclaviculare sunt adâncite, unghi xifoidian ascuțit, scapulele net conturate și ridicate (scapulae alatae)
- este întâlnit în tuberculoza cronică, supurații pulmonare sau în neoplasmul bronhopulmonar.

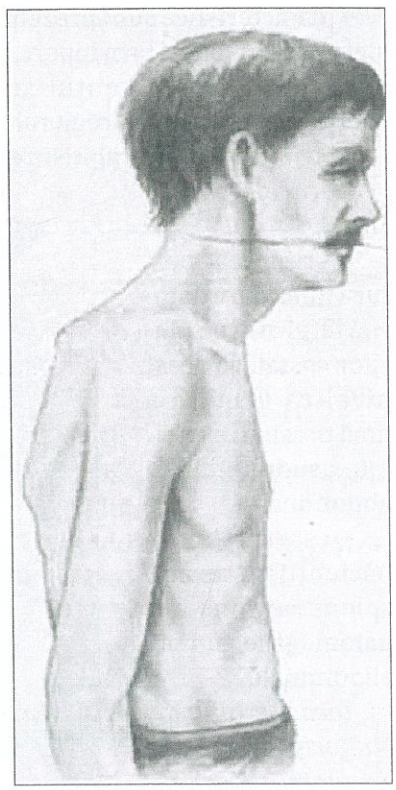


Fig.3.2. Torace astenic sau paralitic

Toracele rahitic (fig. 3.3)

- coastele sunt ușor verticalizate în porțiunea laterală, sternul e proeminent, iar la nivelul coloanei vertebrale se descrie cifoză dorsală

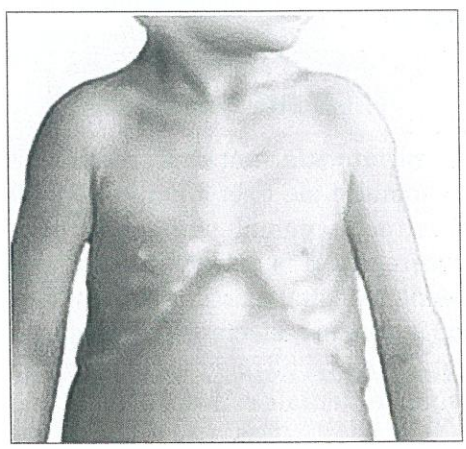


Fig.3.3. Torace rahitic

• caracteristice sunt prezența de mătănii condrosternale (tumefieri prin hiperostoza ale articulațiilor costocondrale) și șanțul submamar Harrison (Retracția bilaterală a regiunilor subpectorale)

• se întâlnește în rahitism și în astmul infantil

Toracele conoid (fig. 3.4)

• creșterea aperturii inferioare datorită lărgirii rebordurilor costale la acest nivel ca urmare a unei presiuni exercitate asupra etajului abdominal

• este întâlnit la pacienții cu ascită, splenomegalie, hepatomegalie, tumori abdominale.

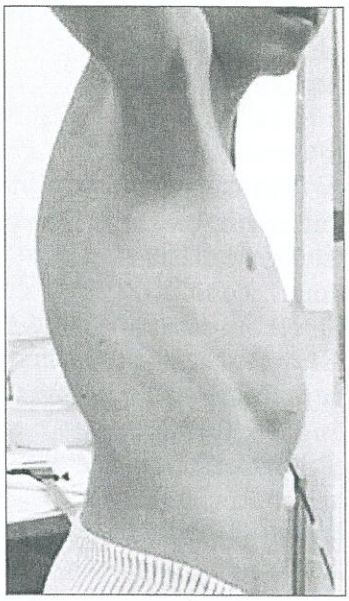


Fig.3.4. Torace conoid

Toracele infundibuliform sau pectus excavatum (fig. 3.5)

• curbarea posterioară a jumătății distale a sternului care atrage după sine și modificări de poziție ale cartilajelor costale

• poate fi congenital sau dobândit (rahitism, în urma unor factori profesionali „torace de pantofar").

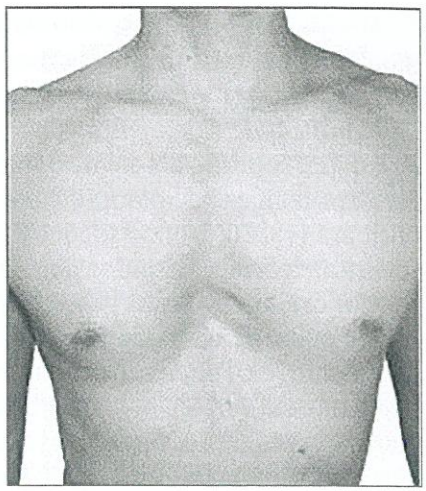


Fig.3.5. Torace infundibuliform sau pectus excavatum

Deformații bilaterale asimetrice

Cifoscolioza toracică (fig. 3.6)

• curbura anormală a coloanei vertebrale însoțită de rotarea vertebrelor

• prin tulburările cronice de ventilație pe care le produce predispune la dezvoltarea unui cord pulmonar cronic.

Deformările unilaterale sunt reprezentate de retracții sau de bombări ale unei anumite regiuni toracice. Astfel, retracția regiunii supra- și subclaviculare cu reducerea până la dispariție a spațiilor intercostale și deplasarea mediastinului de partea afectată se poate întâlni în atelectazie, pahipleurite apicale și fibrotorace. Retracția regiunii bazale poate fi remarcată în simfize pleurale extinse. Bombări ale regiunii bazale se pot întâlni în colecții pleurale masive sau în tumorile pleuro-pulmonare cu amprentă la peretele toracic. În empiemul pleural cu progresiune spre fistulizare se pot remarca bombări circumscrise. Dilatația peretelui anterior al hemitoracelui stâng poate fi întalnită în cazul unor cardiopatii congenitale sau în pericardita exudativă.

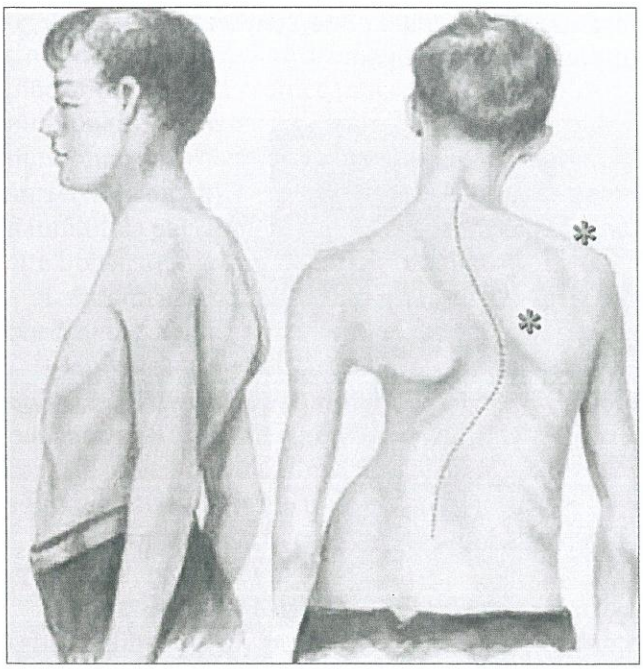


Fig.3.6. Cifoscolioza toracică

Modificări ale dinamicii respiratorii

Explorarea dinamicii respiratorii prin inspecție permite observarea tipului respirator, frecvenței și a amplitudinii respiratorii precum și existența unor tipuri particulare de respirație. Tipul respirator caracteristic sexului feminin este cel costal superior sau toracic, în timp ce sexului masculin îi este caracteristic cel diafragmatic sau abdominal. În anumite situații patologice, se poate observa inversarea tipului, astfel: la femei se remarcă tipul diafragmatic în paralizia mușchilor inspiratori, nevralgiile intercostale, distrofia musculară progresivă, iar la bărbați se observă respirația de tip costal superior sau toracic în cazurile în care funcția diafragmului este alterată (abces subfrenic, nevralgie frenică, meteorism, ascită, etc.)

Se poate aprecia frecvența respiratorie care la adultul în repaus este de 16-20 respirații/minut în condiții fiziologice, raportul între durata inspirației și cea a expirului fiind de 1:3. Creșterea frecvenței respirațiilor peste 20/min se numește tahipnee iar scăderea sub 16/min, bradipnee.

Tahipneea este determinată de boli pulmonare restrictive sau obstructive, ascensiunea diafragmatică, edemul pulmonar acut, dureri pleuretice iar bradipneea apare în cetoacidoza diabetică, intoxicații (droguri, alcool), creșterea presiunii intracraniene.

Tot la inspecția toracelui se poate analiza simetria amplitudinii mișcărilor respiratorii, bilateral. Diminuarea sau abolirea unilaterală a amplitudinii respiratorii poate releva o pleurezie masivă, pneumonie, pneumotorace, tumori sau chiste pulmonare de dimensiuni crescute, iar bilaterală se întâlnește în emfizemul pulmonar.

Tipurile particulare de respirații, se caracterizează prin modificarea amplitudinii sau ritmului respirațiilor ca urmare a unor afecțiuni pulmonare sau sistemice.

Tipul de respirație [3]

Respirația Cheyne-Stokes (fig. 3.7)

- perioade de hiperpnee fluctuantă de aproximativ 2 minute ce alternează cu perioade de apnee de 15-30 secunde.
- apare fiziologic la copii și la vârstnici, iar patologic apare în cazurile severe, de obicei sugerând o leziune cerebrală.

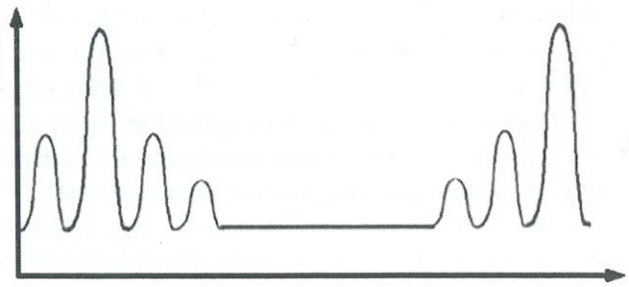


Fig.3.7. Respirația Cheyne-Stokes

Respirația Kussmaul (fig. 3.8)

- este elaborată, profundă și rapidă cu pauze la sfârșitul inspirului și expirului.
- apare frecvent în acidoza metabolică și în intoxicațiile medicamentoase.

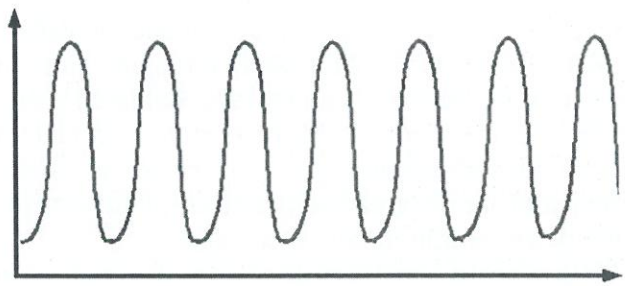


Fig.3.8. Respirația Kussmaul

Respirația Biot (fig. 3.9)

- este caracterizată de o serie de mișcări respiratorii de amplitudine și frecvență normală, întretăiate de perioade variabile de apnee de 5-30 secunde.
- este frecventă în sindroamele de hipertensiune intracraniană și este asociată cu un prognostic negativ.

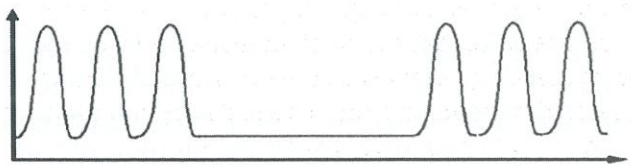


Fig.3.9. Respirația Biot

Palparea

Palparea completează datele obținute prin inspecție, obținându-se în același timp informații noi care elucidează mai ușor diagnosticul.

Tehnica vizează palparea peretelui toracic, a freamătului pectoral și a mișcărilor respiratorii.

a. *Palparea toracelui* se efectuează cu pacientul în poziție șezândă sau în ortostatism, prin aplicarea feței palmare pe torace (cu degetele lipite), pe toate fețele, succesiv și simetric. Astfel, se vor obține date despre:

- conformația toracelui, inclusiv dilatări, bombări și retracții
- musculatura toracelui și integritatea sistemului osteo-articular toracic
- starea tegumentelor: temperatură, umiditate, troficitate, tumori, lipoame, edeme, etc.
- prezența durerii la palparea articulatiilor condro-sternale (Sindromul Tietze), spațiilor intercostale (în nevralgii, palparea punctelor Valleix - axilar, spinal și parasternal de-a lungul spațiului intercostal). Durerea pronunțată la palparea punctului scalenic, punctelor parasternale și la nivelul butonului diafragmatic este caracteristică nevralgiei frenicului, iar durerea însoțită de crepitații este întâlnită frecvent în fracturile costale.
- prezența frecăturii pleurale, descrisă ca o senzația tactilă precum cea determinată de frecarea unei bucăți de mătase sau a unei meșe între degete, frecventă în cazul pleureziilor.

b. *Palparea mișcărilor respiratorii* se realizează prin aplicarea mâinilor examinatorului în fosele supraclaviculare rugând pacientul să inspire profund. Se începe cu palparea vârfurilor și apoi se coboară la ambele baze. Astfel avem date despre simetria, amplitudinea și frecvența mișcărilor respiratorii.

Reducerea amplitudinii respiratorii la nivelul apexului pulmonar, unilateral, este întânită mai frecvent în neoplasm, tuberculoză sau aderențe pleurale și bilateral, în emfizemul pulmonar.

Reducerea amplitudinii respiratorii bazal apare bilateral, simetric în emfizemul pulmonar difuz și unilateral în obstrucția bronșiei principale, procese pleurale (pneumotorax, pahipleurită bazală, pleurezie, tumoră pleurală de dimensiuni crescute), paralizia mușchilor respiratori, nevralgie, neoplasm bronhopulmonar sau pneumonie bazală.

c. *Palparea freamătului pectoral* constă în aplicarea succesivă a palmei pe toracele bolnavului, bilateral, simetric în timp ce pacientul pronunță clar, bine articulat cuvinte cu multe consoane vibratile - „33". Senzația tactilă produsă de vibrația țesutului pulmonar ca urmare a transmiterii fenomenelor sonore de la corzile vocale prin căile aeriene, prin parenchimul pulmonar, până la peretele toracic, poartă numele de freamăt pectoral. În mod fiziologic, aceste vibrații pot suferi modificări în funcție de grosimea peretelui toracic, intensitatea vocii și elasticitatea țesutului pulmonar.

Modificările patologice constau în:

- accentuarea freamătului pectoral: în pneumonie, infarct pulmonar, neoplasm pulmonar, caverne tuberculoase, chist hidatic, abces pulmonar, pleurezii masive
- diminuarea freamătului pectoral poate fi decelată în comprimarea incompletă a bronșiei principale, interpunerea de lichid sau aer în cantitate mică la nivelul pleurei, scăderea elasticității parenchimului pulmonar
- abolirea freamătului pectoral în pneumotorax, pleurezii masive, obstruarea completă a bronșiei principale

Percuția

Tehnica percuției constă în lovirea peretelui toracic digito-digital pentru obținerea unor sunete care reprezintă vibrații combinate ale peretelui toracic, plămânului și conținutului aeric al acestuia. La aceste sunete se vor aprecia tonalitatea, timbrul și intensitatea. Intensitatea depinde de grosimea peretelui toracic și de puterea loviturii percutorii. Această manevră se realizează cu pacientul în ortostatism sau în șezut, simetric, bilateral, de sus în jos. Pacientul respiră liniștit, uniform, cu gura deschisă și cu brațele relaxate pe lângă corp. Percuția nu permite explorarea unei zone mai profunde de 6-7 cm.

Percuția are două componente:

- percuția profundă (pătrunde până la 7 cm)
- percuția superficială (pătrunde până la 3-5 cm)

În condiții fiziologice, intensitatea sonorității pulmonare variază în funcție de cantitatea și cali-

tatea parenchimului pulmonar pus în vibrație , de elasticitatea și grosimea peretelui toracic, de faza respiratorie și aria topografică percutată.

Percuția profundă se realizează simetric, comparativ, la nivelul ambelor hemitorace, de sus în jos, începând în mod clasic cu regiunea posterioară și continuând cu fețele anterioare și laterale.

Modificările patologice ale sonorității pulmonare constau în: matitate,submatitate, hipersonoritate și timpanism.

Matitatea și *submatitatea pulmonară* (abolirea și diminuarea sonorității) apar datorită modificărilor la nivelul peretelui toracic: obezitate, tumori, edeme sau prin modificări patologice la nivelul parenchimului pulmonar care duc la dispariția sau diminuarea conținutului aeric al plămânilor: atelectazie pulmonară, pleurezie, pneumonii, bronhopneumonii, tuberculoză, abces pulmonar, edem pulmonar acut, etc.

În ceea ce privește percuția în pleurezie, colecția pleurală este decelabilă la un volum minim de aproximativ 200 ml. În cazul colecțiilor pleurale mici, pot să nu apară modificări sau se întâlnește matitate în regiunea bazală posterioară a hemitoracelui afectat. În momentul creșterii cantității de lichid, matitatea se extinde lateral și anterior. În funcție de cantitatea de lichid, matitatea prezintă o limita superioară orizontală sau cu concavitatea în sus. În funcție de nivelul de lichid apar modificări particulare. În pleureziile medii, se percepe o matitate dură, lemnoasă cu o limită superioară cu aspect parabolic – curba lui Damoiseau-Ellis – traiectul parabolei începe posterior, paravertebral, cu vârful parabolei în axilă, de unde coboară spre regiunea anterioară a hemitoracelui respectiv. Între coloana vertebrală și porțiunea ascendentă a liniei Damoiseau-Ellis, poate apărea o zonă de submatitate, iar deasupra colecției se poate evidenția hipersonoritate compensatorie.

În colecțiile pleurale mari, matitatea este rezistentă, intensă cu o limită superioară ce tinde spre orizontalizare.

Compresiunea mediastinului de către colecția abundentă produce o deplasare a acestuia spre toracele sănătos cu apariția unei zone de matitate paravertebrală triunghiulară posterioară cu baza în jos denumită ***triunghiul lui Grocco-Rauchfuss***.

Matitatea de origine pleurală se poate întâlni și în tumorile pleurale sau în simfizele pleurale extinse.

În colecțiile pleurale mixte hidro-aerice se percepe o matitate bazală cu limita superioară orizontală, modificată imediat la schimbarea poziției. Deasupra matității apare timpanismul din cauza prezenței aerului.

În cazul sindromului de condensare din pneumonie, matitatea este mai puțin rezistentă decât cea din pleurezie și este nemodificată cu poziția bolnavului.

În bronhopneumonie apare o alternanță de zone de condensare, cu zone normale respectiv de matitate sau submatitate cu sonoritate pulmonară.

În formele infiltrative ale tuberculozei, matitatea sau submatitatea se localizează preferențial la nivel apical sau la nivelul regiunii subapicale.

Percuția topografică, superficială

Este folosită pentru a delimita limitele inferioare și superioare ale plămânului și mobilitatea pulmonară.

Percuția vârfurilor plămânilor se face prin percuția marginii superioare a trapezului, delimitând zone sonore ce se întind pe o distanță de 4-6 cm și poartă numele de spații Kronig. Aceste zone pot fi lărgite (emfizem) și micșorate (tumori, tuberculoză, pahipleurite).

Percuția bazelor se face de sus în jos pe liniile topografice, pornind din partea posterioară de la nivelul coastei a X-a, ajungând anterior la nivelul marginii superioare a coastei a VI-a. Datorită sinusului pleural costodiafragmatic, bazele pulmonare ale plămânilor se deplasează în timpul mișcărilor respiratorii, această mișcare purtând denumirea de mobilitate activă. Diminuarea bilaterală a acesteia până la dispariție se poate întâlni în pleurezii, tumori mediastinale și pulmonare și în simfizele pleurale.

Mobilitatea pasivă reprezintă schimbarea poziției marginilor inferioare pulmonare, în funcție de poziția pacientului. Marginea inferioară poate fi coborâtă în astmul bronșic în criză și în emfizem și poate fi ascensionată în caz de sarcină, meteorism și ascită.

Auscultația

Ausculația este o procedură prin care se culeg, cu ajutorul stetoscopului, date acustice referitoare la starea și funcționarea aparatului respirator.

Tehnica auscultației se face cu ajutorul diafragmei stetoscopului, aplicată pe torace cu toată membrana. Poziția pacientului este în mod uzual în ortostatism sau șezând. Auscultația începe de la vârfuri spre baze. Se ascultă fața posterioară, anterioară și laterală precum și spatiile Kronig, la nivelul ambelor hemitorace. Pacientul respiră adânc, inspirând și expirând în continuu pe tot parcursul auscultației.

Elemente fiziologice

Sunetele fiziologice respiratorii sunt produse prin trecerea aerului turbulent prin căile respiratorii până la alveole. Sunt determinate de mărimea căilor aeriene străbătute, astfel încât cu cât este mai mare calea aeriană, cu atât sunetul va fi mai sonor și va avea o tonalitate mai înaltă.

În urma auscultației plămânilor se evidențiază două componente stetacustice diferite, produse prin mescanisme similare dar în zone diferite ale arborelui bronșic și anume: suflul tubar fiziologic și murmurul vezicular.

Suflul tubar fizologic este sunetul ce se aude în mod normal la nivelul căilor aeriene mari (laringe, trahee). Se poate asculta anterior, la nivelul laringelui și în regiunea manubriului sternal, posterior în zona interscapulo-vertebrală, având un caracter suflant intens, aspru și de tonalitate ridicată.

Dacă suflul tubar se aude la nivelul cutiei toracice în afara traheei si a bronhiilor mari, este întotdeauna patologic.

Murmurul vezicular este sunetul normal perceput la nivelul alveolelor. Fiziologic, se poate asculta în câmpurile pulmonare din afara zonelor de auscultație a suflului tubar. Are un caracter dulce, continuu, aspirativ perceput în ambele faze ale respirației, cu durată mai mare în expir și intensitate mai mare în a doua parte a inspirului. Intensitatea murmurului vezicular depinde de grosimea și elasticitatea peretelui toracic și de amplitudinea respirațiilor.

Elemente patologice

Modificări ale suflului tubar

a. *Suflul tubar patologic*

Suflul tubar este considerat ca fiind patologic, atunci când apare în afara zonelor fiziologice de ascultație și semnifică prezența unui proces de condensare a parenchimului pulmonar. Acest tip de suflu apare în condensările pneumonice, infarct pulmonar, neoplasm pulmonar, abces pulmonar, tuberculoza pulmonară.

b. *Suflul cavitar*

În anumite situatii patologice, în parenchimul pulmonar se formează o cavitate prin drenajul procesului prin bronșia liberă. Dacă această cavitate formată este situată aproape de perete și are un diametru de peste 5-6 cm, ea va juca rolul unei cutii de rezonanță care va amplifica vibrațiile transmise. În funcție de caracteristicile formațiunii cavitare, aceste sufluri sunt de două tipuri: suflu cavernos și suflu amorfic.

- suflul cavernos apare în ambii timpi ai respirației, are o tonalite joasă și o intensitate mai mare, întâlnindu-se de obicei în cavernele din tuberculoză, abces pulmonar evacuat, chist hidatic pulmonar, bronșiectazii mari sau neoplasm excavat.
- suflul amorfic este perceput la nivelul cavităților care depășesc 6 cm și sunt aproape de perete. Suflul se amplifică ca și intensitate și capătă o rezonanță amorfică.

c. *Suflul pleuritic*

Apare în cazul unui sindrom de condensare pulmonară asociat cu colecție pleurală. Prezența lichidului modifică intensitatea și alterează transmiterea vibrațiilor vocale. Are intensitatea mai redusă și tonalitatea înaltă, este mai bine audibil în expir cu timbru de tip aspirativ.

d. *Respirația suflantă*

Se percepe în cazul intercalării țesutului pulmonar sănătos cu cel patologic din sindroamele de condensare. Se percepe murmur vezicular în inspir și suflu tubar patologic in expir. Apare în tuberculoză pulmonară, pneumonie lobară în faza de resorbție și în bronhopneumonie.

Modificări ale murmurului vezicular

a. ***Modificarea intensității murmurului vezicular***

Accentuarea murmurului vezicular sau înăsprirea acestuia apare în procese de condensare cu bronșie liberă (tumoră pulmonară, pneumonie bacteriană), în instalarea dispneei secundare unei boli respiratorii și la persoane cu perete toracic subțire (cașectici, copii).

Diminuarea sau abolirea murmurului vezicular poate fi unilaterală sau bilaterală, iar intensitatea lui depinde de evoluția bolii. Aceasta se produce în diverse situații, precum:

- afectări ale diafragmului: nevralgii intercostale, paralizii, peritonită, ascită
- procese patologie parietale: deformări toracice, fracturi costale, etc.
- în obstrucții ale căilor respiratorii superioare : corpi străini, neoplasm laringian, polipi, tumori sau adenopatii mediastinale, gușă
- în obstrucții ale căilor respiratorii inferioare: neoplasm pulmonar, astm bronsic în criză, emfizem pulmonar
- interpunerea între peretele toracic și parenchim a lichidului (pleurezii), a aerului (pneumotorax) sau a unor procese solide (aderențe, simfize, tumori)
- procese de condensare pulmonară cu bronșie obstruată ce determină atelectazie

b. ***Modificări ale tonalității*** murmurului vezicular apar în respirația suflantă caracteristică pneumoniilor bacteriene, bronhopneumoniilor, infarctului pulmonar, tuberculozei pulmonare

c. ***Modificări ale ritmului*** murmurului vezicular apar în procese cu expir prelungit: cord pulmonar, astm bronșic, bonșită cronică

Zgomote respiratorii supraadăugate

La auscultația plămânului, în afara modificărilor murmurului vezicular și a suflului tubar, se pot auzi și alte zgomote

- zgomote care țin de alveole sau bronșii numite ***raluri***
- zgomote care țin de pleură

Ralurile – după locul în care apar, se împart în raluri bronșice, bronhoalveolare și cavitare.

Ralurile bronșice se împart în raluri uscate (ronflante, sibilante) și umede (buloase).

Ralurile sibilante se formează la nivelul bronșiilor de calibru mijlociu, au o tonalitate și un timbru muzical înalt și sunt perceptibile în ambii timpi ai respirației. Sunt prezente în bronhopneumopatia obstructivă cronică, astmul bronșic și bronșiolită.

Ralurile ronflante se aud ca un sforăit. Iau naștere in bronșiile mari și în trahee, au o tonalitate joasă și se aud atât în inspir cât și în expir. Apar în astm bronșic, emfizem pulmonar, bronșiectazii.

Ralurile buloase se formează prin spargerea bulelor de aer din lichidul secreției și după calibrul bronșiilor unde iau naștere pot fi afectate bronșiile mari (bronșiectazii și bronșite), mijlocii (bronhopneumonie și bronșită acută sau cronică) și mici sau subcrepitante (edem pulmonar, bronșite, bonșiolite, pneumonie în faza de resorbție). Sunt audibile în ambii timpi ai respirației și pot dispărea după tuse.

Ralurile cavernoase sunt o multitudine de raluri buloase, cu tonalitate joasă, gravă și intensitate mare, care se aud în ambii timpi respiratori și iau naștere în caz de cavități mari cu bronșie liberă sau în caverne. Apar în chist hidatic sau abces pulmonar evacuat, tuberculoza cavitară, bronșiectazii de dimensiuni crescute drenate.

Ralurile bronhoalveolare sunt raluri umede, reprezentate de ralurile crepitante.

Ralurile crepitante apar la desprinderea exsudatului de pe pereții alveolari în inspirul profund și seamănă cu zgomotul produs la călcarea zăpezii prospete sub picioare sau cu sunetul produs de un pumn de sare aruncată pe plită.

Ele au intensitate maximă la sfârșitul inspirului și se accentuează după tuse sau apar „în ploaie" după tuse. Apar în edemul pulmonar acut, insuficiența cardiacă stângă cronică, în infarctul pulmonar, în pneumonia baceriană. Pot apărea și la pacienții cu stare generală deteriorată care stau mult în decubit purtând numele de raluri de decubit.

Zgomotele pleurale

Frecătura pleurală – apare atunci când se produce inflamația foițelor pleurale și apare un exudat fibrinos. Se percepe în ambele faze ale respirației ca un zgomot discontinuu, superficial și intermitent. Se accentuează la apăsarea stetoscopului pe torace și dispare odată cu acumularea lichidului pleural.

Zgomotul de pneumotorace se produce datorită acumulării de aer între cele două foițe pleurale mediastinale. Este un zgomot ritmic, sincron cu sistola, produs de impactul celor două foițe.

Zgomote particulare

Zgomotul de drapel – în traheobronșita membranoasă

Zgomotul de supapă – în cavernele mari ce comunică cu o bronșie cu mecanism de supapă

Zăngănitul metalic – în cazul hidropneumotoracelui cu fistulă pleuro-bronșică sau în cavitățile pulmonare cu conținut mixt, hidroaeric și bronșie de drenaj liberă.

BIBLIOGRAFIE

1. Bogdan MA, Pneumologie. Editura Universitară „Carol Davila", 2008, București

2. Palange P, Rohde G. ERS Handbook of Respiratory Medicine, 3rd Edition, 2010. Available at: www.ersbookshop.com

3. Dezube R, Medical History and Physical Examination for Lung Disorders. Available at: https://www.msdmanuals.com/home/lung-and-airway-disorders/diagnosis-of-lung-disorders/medical-history-and-physical-examination-for-lung-disorders

4. Bruckner I, Semiologie medicală și diagnostic diferențial. Editura Medicală, București, 2017.

5. Kumar A. Tips for the respiratory OSCE. BMJ 2016; 355:h6285. doi: https://doi.org/10.1136/sbmj.h6285

6. Lone NA, Abid H, Mosenifar Z, et al. Pulmonary examination technique. Available at: https://emedicine.medscape.com/article/1909159-technique

7. Mosby's Guide to Physical Examination, 7th Edition. Chapter 13 – Chest and Lungs. Available at: https://booksite.elsevier.com/samplechapters/9780323055703/Chapter%2013.pdf

4

SIMPTOME ȘI SEMNE ÎN BOLILE RESPIRATORII

Nicoleta Arieșanu

Dispneea

Dispneea reprezintă cea mai frecventă cauză de limitare a activității fizice raportată de catre pacient, percepția acesteia suferind variatii semnificative între persoane cu același status funcțional respirator ce depun același grad de efort, dar și la nivel invidual, în funcție activitatea fizică și momentul în care se efectuează. Este importantă diferențierea acesteia de tahipnee (creșterea frecvenței respiratorii), hiperpnee (creșterea amplitudinii respirațiilor) sau de hiperventilatie [1,2].

Senzația de dispnee este descrisă de către pacient ca „sete de aer", „greutate în respirație" sau „senzație de sufocare", fiind definită în mod clasic ca o respirație dificilă, lipsită de confort [3].

Fiziopatologie

Actul respirator automat este controlat de centrii situați la nivelul trunchiului cerebral și substanței reticulare a măduvei. Acești centri se află în strânsă relație cu cortexul motor, diencefalul și substanța reticulară cerebrală, astfel explicându-se posibilitatea controlului voluntar al respirației, modificările respirației între somn și veghe, dispneea emoțională, etc. Centrii respiratori coordonează activitatea mușchilor ce participă la actul respirației: diafragmul, mușchii intercostali, abdominali, respiratori accesori (sternocleidomastoidieni, scaleni, marele dințat, marele și micul pectoral, marele dorsal) [4,5].

Modificarea concentrației sangvine a CO_2, în principal, scăderea concentrației O_2, scăderea pH-ului, scăderea debitului sangvin sau alterarea conținutului sangvin prin intoxicații endogene (uremie, toxine microbiene) și exogene (barbiturice, alcool, opiacee, gaze toxice, etc.), reprezintă stimuli care determină reacții corespunzătoare din partea centrilor respiratori, cu modificarea consecutivă a ritmului și amplitudinii mișcărilor respiratorii, ducând la apariția dispneei [5,6].

Stimulii ce determină modificări ale respirației actionează la nivelul următoarelor tipuri de receptori:

a. Mecanoreceptorii, localizați la nivelul căilor aeriene, plămânului și vaselor pulmonare, furnizează informații senzitive legate în special de volumul pulmonar, unii dintre aceștia reacționând și la iritația de natură chimică reprezentată de agenți exogeni. Informațiile sunt transmise prin intermediul nervului

X spre creier, iar răspunsul este reprezentat de creşterea frecvenţei şi volumului respirator sau de determinarea reflexului de tuse [1].

b. Chemoreceptorii periferici se află la nivelul bifurcaţiei carotidei şi în arcul aortic. Rolul lor este de a monitoriza presiunea parţială a oxigenului în sângele arterial. Hipercapnia şi acidoza cresc sensibilitatea acestor receptori, jucând un rol important în funcţionarea acestora. Impulsurile generate de hipoxemie sunt conduse prin intermediul nervului IX spre nucleul tractului solitar, răspunsul fiind reprezentat de stimularea ventilaţiei [1].

c. Chemoreceptorii centrali sunt cei care controlează in special reflexul respirator. Aceştia sunt sensibili la modificările pH-ului de la nivelul creierului şi a lichidului cefalorahidian, în strânsă legătura cu modificările concentraţiei CO_2 la acest nivel. Când această zonă devine acidotică, răspunsul neuronal generat este responsabil de stimularea hiperventilaţiei pentru a ajuta la eliminarea CO_2. Dacă pH-ul creşte, în cazul alcalozei, apare hipoventilaţia, având ca urmare creşterea nivelelor de CO_2 [1].

Clasificarea dispneei

În urma analizei semiologice a acestui simptom pot fi emise următoarele criterii de clasificare: modul de instalare, severitatea, frecvenţa şi timpul respirator [3,5,7].

În funcţie de modul de instalare putem distinge următoarele tipuri:

Dispneea acută sau subacută apare în următoarele situaţii:

- obstrucţia acută a căilor respiratorii
  - dispneea laringiană - de origine inflamatorie (laringita subglotică, epiglotita), tumorală, traumatică, mecanică (corp strain, crup, aspirare de secreţii) sau funcţională (spasm laringian)
  - compresiune extrinsecă la nivelul mediastinului anterosuperior: guşa cervico-toracică, adenopatii maligne secundare, limfoame maligne, timoame, etc.
  - obstacol endotraheal: tumori, stenoze secundare intubaţiei prelungite sau traheostomiei, granulomatoza Wegener, amiloidoza, etc.
  - obstrucţia căilor aeriane distale: criza de astm bronsic
- afectarea parenchimului pulmonar
  - pneumonia acută
  - limfangita carcinomatoasă
  - sindromul de detresă respiratorie acută
  - edemul pulmonar acut
- afecţiuni pleurale
  - pneumotorace
  - pleurezie masivă

Dispneea cronică este caracteristică în principal următoarelor afecţiuni:

- boli obstructive cronice: astmul, bronhopneumopatia cronică obstructivă, emfizemul pulmonar;
- afecţiuni restrictive
  - pneumopatii interstiţiale
  - deformaţii parietale: cifoscolioza
  - sechele pleurale consecutive empiemelor, hemotoracelui, pneumotoracelui
  - paralizia nervului frenic unilaterală (posttraumatică, tumori maligne mediastinale, idiopatic) sau bilaterală (în cadrul unor deficite neurologice sau musculare)
- maladii cardiovasculare: cordul pulmonar cronic, hipertensiunea arterială pulmonară, insuficienţa ventriculară stângă [3,5].

Acutizarea dispneei cronice apare în:

- agravarea insuficienţei respiratorii cronice: exacerbarea BPOC, cancer bronşic proximal, microembolii pulmonare
- decompensarea insuficienţei cardiace cronice: fibrilaţie atrială, extrasistole ventriculare, infarct miocardic, endocardita infecţioasă, hipokaliemie post medicaţie diuretică, etc. [3,4].

În conformitate cu scala de severitate propusă de American Thoracic Society, dispneea este cuantificată conform tabel 4.1 [8,9].

În funcţie de ritmul respiraţiilor şi de timpul respirator predominant, se pot descrie următoarele tipuri de dispnee:

Dispneea cu tahipnee (frecvenţa respiratorie > 20/min) apare în:

- condiţii *fiziologice*: efort, emoţii
- circumstante *patologice* variate:
  - boli febrile
  - boli pleuro-pulmonare ce afectează ventilaţia, fie prin reducerea suprafeţei respiratorii,

Tabel 4.1. Dispneea cuantificată în conformitate cu scala de severitate propusă de American Thoracic Society

Grad	Severitate	Caracteristici
0	–	La activități intense, extenuante
1	Ușoară	Mers rapid pe teren plat sau cu pantă lină
2	Moderată	Necesitatea pauzelor la mers în ritmul propiu pe teren plat
3	Crescută	Oprire pentru respirație după 100 metri sau după câteva minute de mers lent
4	Severă	La activități casnice obișnuite, la îmbrăcare, la toaleta zilnică

fie prin scăderea oxigenării: pneumonii, bronhopneumonii, diseminări pulmonare miliare (TBC, limfogranulomatoze maligne, etc.), tumori pulmonare, infarctul pulmonar, pleurezii, pneumotorace

– afecțiuni ale peretelui toracic: fracturi costale, nevralgii intercostale, zona zoster, paralizii neuro-musculare

– afecțiuni cardiovasculare: stenoza mitrală, hipertensiunea arterială, cardiopatie ischemică gravă, stenoza aortică

– scăderea oxihemoglobinei: anemii, intoxicatia cu CO

– afecțiuni abdominale ce determină ridicarea diafragmului: ascita, meteorism, tumori abdominale voluminoase [3,5].

Dispneea cu bradipnee (scăderea frecvenței respiratorii < 14/min) apare în:

- condiții fiziologice: în timpul somnului
- boli cerebrale: come, meningite, encefalopatie hipertensivă
- intoxicații exogene (alcool, opiacee, barbiturice) sau endogene (acidocetoză diabetică, uremie)
- afecțiuni pulmonare

În funcție de faza respiratorie afectată se descrie bradipneea inspiratorie, expiratorie sau mixtă.

Bradipneea inspiratorie apare în obstrucțiile situate pe căile aeriene mari (laringe, trahee, bronhii principale). Obstacolele pot fi endoluminale sau prin compresiune extrinsecă.

- obstacole endoluminale: tumori, corpi străini, edem, crup difteric, etc;
- compresiune extrinsecă: gușă retrosternală, hipertrofie timică, adenopatii mediastinale, tumori mediastinale, etc.

Bradipnea inspiratorie poate fi însoțită de un zgomot caracteristic, intens, de tonalitate înaltă, denumit *stridor* sau *cornaj*, prezent în ambele faze ale respirației, dacă are origine traheală, sau numai în inspir când este de natură laringiană. Acest zgomot este produs de obstrucțiile parțiale ale căilor respiratorii superioare, accentuându-se în timpul inspirului profund și a tusei.

Bradipneea expiratorie se produce în cazul obstrucției difuze a căilor respiratorii de calibru redus (bronhii mici și bronhiole), când este împiedicată expulzia aerului intraalveolar. Este întâlnită în criza de astm bronsic, în emfizemul pulmonar, bronșita cronică obstructivă, bronșiolite, fiind caracterizată printr-o expirație dificilă, prelungită, uneori însoțită de un zgomot șuierator (wheezing).

În dispneea severă, pentru a se asigura necesarul de oxigen se recurge la musculatura respiratorie accesorie, bolnavul adoptând o poziție caracteristică, care să favorizeze acțiunea acestor mușchi. Poziția este șezândă, cu sprijin pe brațe, pentru a imobiliza umerii și a lăsa liberă inserția toracică a mușchilor accesori, care participă astfel la dilatarea toracelui în inspir. Această poziție este cunoscută sub numele de ortopnee, fiind întâlnită frecvent în patologia cardio-pulmonară.

Bradipneea mixtă apare în boli pleuropulmonare severe, în care se realizează reducerea suprafeței de schimb alveolo-capilar, concomitent cu obstrucția partială a căilor respiratorii prin secreții abundente, inflamație, edem, etc. [3,4,5].

Etiologia dispneei

Afecțiunile pulmonare determină apariția dispneei prin mecanism restrictiv, cu scăderea complianței plamânului sau a peretelui toracic sau prin mecanism obstructiv, însoțit de creșterea rezistenței la fluxul aerian. Pacienții cu afecțiuni restrictive (ex. fibroza pulmonară, malformații ale

cutiei toracice) au de regulă un status respirator confortabil în repaus, în timp ce la efort apare dispneea de diferite grade, în raport cu limitarea capacității respiratorii. În bolile obstructive (ex. astmul bronșic, emfizemul pulmonar), creșterea efortului ventilator determină instalarea dispneei chiar și în repaus, efortul fizic ducând la agravarea acesteia.

În cazul pacienților cu pneumotorace, dispneea se instalează brusc și este însoțită de durere toracică intensă, unilaterală, radiografia toracică fiind foarte utilă pentru diagnostic.

Trombembolismul pulmonar acut este însoțit de dispnee când sunt afectate vasele mari, de asemenea apare durere toracică cu caracter de junghi și uneori hemoptizie. Prezența unei surse periferice de trombi facilitează diagnosticul [2,10,11].

Bolile cardiovasculare frecvent însoțite de dispnee includ insuficiența cardiacă cu disfuncție sistolică, coronaropatiile, infarctul miocardic, cardiomiopatiile, disfuncțiile valvulare, hipertrofia ventriculară stângă însoțită de deficit diastolic, pericardita, tulburările de ritm cardiac, cordul pulmonar cronic însoțit de hipertensiune pulmonară, etc. Dispneea în această patologie este de obicei progresivă, asociată cu ortopnee și uneori edeme periferice [2,10].

Afecțiunile neuromusculare reprezintă o cauză bine cunoscută a dispneei, pacienții cu boala Guillain-Barre, miastenia gravis, scleroza amiotrofică laterală sau cu distrofii musculare tardive, acuzând frecvent acest simptom. Hipotrofia musculară consecutivă malnutriției, afecțiunilor maligne sau bolilor cronice poate fi de asemenea cauză de dispnee [2,11].

Anemia este însoțită de dispnee în special la concentrații ale hemoglobinei sub 8g/dl. Dispneea este cu atât mai accentuată cu cât anemia se instalează mai rapid (ex. hemoragii severe), când mecanismele compensatorii sunt insuficiente [11].

Afecțiunile renale produc apariția dispneei consecutiv acidozei, anemiei sau a creșterii volumului circulant, simptomatologia diminuând considerabil după instituirea dializei sau administrarea de eritropoietină [10].

Bolile hepatice cronice determină deseori dispnee, mecanismul fiind mai puțin cunoscut. O cauză particulară poate fi reprezentată de șunturile arterio-venoase din regiunile pulmonare bazale, în aceste cazuri dispneea agravându-se în ortostatism, simptomul fiind cunoscut sub numele de ***platipnee*** [3,5].

Dintre cauzele ***endocrine*** ale dispneei amintim în mod particular hipertiroidismul, în special statusul hipermetabolic asociat hiperactivității tiroidiene.

Dispneea psihogenă reprezintă un diagnostic de excludere, fiind intâlnită mai frecvent la femei în decadele a treia și a patra, însoțind tulburările anxioase urmate de hiperventilație [10].

Evaluarea diagnostică

Diagnosticarea cauzelor determinante ale dispneei presupune inițial o anamneză atentă și un examen obiectiv complet.

Informațiile privind durata dispneei, severitatea, circumstanțele determinante, momentul apariției, simptome ascociate (tuse, derere precordială, palpitații) pot ajuta în orientarea diagnostica. Alti factori importanti in evaluarea dispneei sunt fumatul, tolerața la efort, alergiile cunoscute, expunerea profesională la noxe, prezența coronaropatiilor, insuficienței cardiace sau a valvulopatiilor, istoric familial de astm sau alte boli pulmonare (bronșite cronice, bronșiectazii, infecții severe). În investigarea unui pacient cu o posibilă componentă psihogenă a dispneei este important de aflat dacă tulburările anxioase preced sau urmează instalarea dispneei, sau dacă se asociază parestezii periorale sau digitale, transpirații profuze sau tremor al extremităților [3,6].

Examenul clinic se focalizeaza în special asupra aparatului respirator și cardiovascular, principalele cauzatoare ale dispneei.

Se impune evaluarea inițială a următorilor parametrii: frecvența respirațiilor, frecvența cardiacă, temperatura, saturația oxigenului în sângele arterial.

Testele paraclinice de rutină includ radiografia toracică, ECG, spirometria și examenul hematologic complet.

Radiografia toracică poate identifica anomalii scheletale (scolioza, osteoporoza, fracturi costale), afecțiuni parenchimatoase (hiperinflație, mase pulmonare, infiltrate, atelectazie) sau pleurale (pleurezii, pneumotorace). Creșterea în dimensiuni a siluetei cordului, decelată radiologic, se poate datora colecției pericardice sau cardiomiopatiei dilatative.

Dacă radiografia nu relevă nimic patologic, se continuă investigaţiile cu spirometria.

Spirometria depinde de capacitatea pacientului de a efectua un efort respirator maximal, pentru ca valorile obţinute să fie interpretabile, explorarea fiind utilă în depistarea unor afecţiuni obstructive sau restrictive pulmonare.

Electrocardiograma evidenţiază modificări ale ritmului şi frecvenţei cardiace, leziuni ischemice cronice sau de infarct miocardic acut. Anomaliile de voltaj sugerează hipertrofia ventriculară dacă acesta este excesiv, sau pericardită, miocardită sau boli obstructive pulmonare cu creşterea diametrului toracic, dacă undele ECG au voltaj diminuat.

Examenul hematologic decelează şi cuantifică gradul de anemie, ajutând la stabilirea relaţiei de cauzalitate între sindromul anemic şi prezenţa dispneei.

Daca în urma testelor menţionate diagnosticul dispneei ramâne în continuare incert, se poate recurge la următoarele investigaţii, în limita accesibilităţii acestora:

- echografie cardiacă pentru a evalua funcţia cordului şi integritatea valvulară;
- gazometrie sangvină;
- probe funcţionale pulmonare speciale (pletismografie, DLCO);
- teste de efort cardio respiratorii;
- NT-proBNP – valori crescute ale acestuia indică decompensarea cardiacă
- teste hepatice, renale, tiroidiene, etc. [1,2,5].

Hemoptizia

Hemoptizia reprezintă eliminarea de sânge prin expectoraţie, de la nivelul căilor aeriene subglotice. Cantitatea de sânge emisă variază de la striuri sangvinolente în spută până la hemoptizii fudroiante (> 600ml/24h), care ameninţă viaţa pacientului. Hemoptiziile masive sunt definite ca pierderea a cel puţin 200 ml sânge/24 ore sau 50 ml/episod. Deşi acestea reprezintă doar 5% din cazurile de hemoptizie, sunt alarmante deoarece se asociază cu o mortalitate de peste 50% [12]

Hemoptiziile mari reprezintă o urgenţă terapeutică, punând în joc prognosticul vital pe termen scurt, implicând pericolul asfixiei şi al şocului hemoragic. Nici hemoptiziile minime nu trebuie neglijate, deoarece pot recidiva în orice moment într-o formă gravă, şi mai ales reprezintă semnul de alertă asupra unei patologii respiratorii subjacente, urgenţa fiind în aceste cazuri una diagnostică.

Diagnosticul pozitiv de hemoptizie poate fi pus cu uşurinţă dacă se asistă la episodul hemoptoic, în caz contrar necesitând un diagnostic diferenţial atent bazat în principal pe date anamnestice, pentru a elimina posibilitatea unei hemoragii provenite din căile respiratorii superioare (epistaxis) sau din tractul digestiv superior (hematemeza).

În ***hemoptizie***, sângele este roşu aprins, aerat, eliminat în timpul efortului de tuse, putând exista prodroame reprezentate de senzaţie de căldură retrosternală, anxietate, gust metalic, senzaţie de iritaţie faringiană. După încetarea hemoptiziei, pacientul continuă să elimine timp de 24-48 de ore o spută hemoptoică închisă la culoare „coada hemoptiziei" [3,6].

În ***hematemeză***, sângele are o culoare mai închisă (aspect de zaţ de cafea), este amestecat cu resturi alimentare, fiind eliminat în cursul efortului de vomă. Prodroamele sunt de origine digestivă, reprezentate de senzaţie de balonare, greaţă progresiv accentuată, eventual context dureros gastric sau chiar ulceros cunoscut [3,6].

În ***epistaxisul posterior*** sângele se scurge de-a lungul peretelui posterior al faringelui, determinând tuse şi spute hemoptoice. Alte afecţiuni ce determină sângerarea căilor aero-digestive superioare, putând simula hemoptizia sunt reprezentate de gingivoragii, polipi, neoplazii ORL, varice faringo-laringiene, un examen ORL putând trança diagnosticul [3,5,6].

Fiziopatologie

Hemoptizia provine din trecerea sângelui din sistemul vascular bronhopulmonar în compartimentul aerian, majoritatea hemoptiziilor provenind din circulatia sistemică.

Mecanismele ce pot determina apariţia hemoptiziei sunt următoarele:

- modificări ale circulaţiei capilare consecutive ***hipervascularizaţiei sistemice*** – este mecanismul cel frecvent şi se observă în procesele inflamatorii acute (pneumonii, abces pulmonar, tuberculoza la

debut) și în leziuni sechelare (dilatatii bronșice) sau secundare (aspergilom intracavitar);

• ***ruptura vasculară*** est rară și stă la originea hemoptiziilor masive; se constată în anevrismele arterio-venoase pulmonare, în cancerele erodante ce invadează sistemul arterial și mai rar în tuberculoză (pseudo-anevrism Rasmussen pe caverna tuberculoasă);

• ***trecerea sângelui în alveolele pulmonare*** prin lezarea barierei alveolo-capilare (procese infecțioase acute, vasculite), sau prin hipertensiune capilară (insuficiența ventriculară stângă, stenoza mitrală) [5,6].

Etiologia hemoptiziei poate fi reprezentată de [3,5,6]:

Neoplazii – carcinoame bronhopulmonare, carcinoid bronsic.

Afecțiuni bronșice – bronșite, bronșiectazii, fibroză chistică.

Infecții pulmonare (specifice și nespecifice)

• tuberculoza – forme evolutive, sechelare (dilatații bronșice, aspergiloame pe cavernele restante), bronholitiază, eroziuni capilare intracavitare (pseudoanevrism Rasmussen);

• pneumonii necrotizante (enterobacterii, *Staphylococcus aureus, Klebsiella, Actinomyces, Pseudononas aeruginosa*)

• abces pulmonar, chist hidatic pulmonar, infecții aspergilare (aspergiloza invazivă), mycobacterioze atipice;

Afecțiuni vasculare pulmonare – tromboembolism pulmonar, vasculite, malformatii arterio-venoase.

Hemoragii alveolare – medicamentoase (penicilamine, anticoagulante, trombolitice), colagenoze (lupus eritematos diseminat), sdr. Goodpasture, trombocitopenii la pacienții imunodeprimați, hemosideroza idiopatică.

Sechestrații pulmonare

Traumatisme – contuzii pulmonare, perforații pulmonare, rupturi traheo-bronșice, ruptura marilor vase intratoracice, barotraume la scafandri, corpi străini intrabronșici.

Cauze iatrogene – puncție pulmonară transparietală, biopsie bronșică sau transbronșică, brosaj protejat, dezobstrucție traheală sau bronșică cu laser, ruptura sau fisurarea trunchiului arterial brahiocefalic în cursul traheotomiei.

Afecțiuni cardiovasculare – stenoză mitrală, embolie pulmonară, hipertensiune pulmonară primitivă, cardiopatii congenitale, stenoza arterei pulmonare (boala Takayasu, fibroza mediastinală), insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiune arterială sistemică.

Alte cauze – leziuni fibrozante pulmonare (sarcoidoza, silicoza), endometrioza bronho-pulmonară (hemoptizia catamenială).

Hemoptizia idiopatică

Cele mai frecvente cauze ale hemoptiziilor diferă în funcție de regiunea geografică, astfel într-un studiu recent efectuat în SUA, cauzele comune ale hemoptiziei au fost bronșitele (26%), cancerul bronhopulmonar (23%), pneumoniile (10%) și tuberculoza (8%). Într-un alt studiu, cuprinzând un lot de 123 de pacienți din Africa de Sud, afecțiunile cauzatoare de hemoptizie au fost, în ordine descrescătoare a frecvenței, următoarele: tuberculoza, bronșiectaziile, pneumoniile necrotizante, abcesele pulmonare, infecții micotice invazive și tulburările de coagulare.

Evaluare diagnostică

După confirmarea hemoptiziei, evaluarea diagnostică implică diferențierea între posibilele cauze ale acesteia, bilanțul clinico-paraclinic comportând mai multe etape: anamneza, examenul clinic, teste de laborator, examinări radio-imagistice, endoscopice, etc.

Anamneza trebuie să ofere informații în primul rând despre cantitatea de sânge expectorată, lucru care nu este întotdeauna facil, datorită tendinței de exagerare atât a pacientului cât și a anturajului.

Relațiile despre infecții respiratorii severe în copilărie, pneumonii recurente, tuse cronică productivă sunt importante pentru diagnosticul bronșiectaziilor. Hemoptizia minimă / moderată însoțind eliminarea unei spute purulente, abundente, uneori fetide se poate datora unei pneumonii necrotizante sau unui abces pulmonar.

Sputa rozată, aerată, însoțită de dispnee severă și dureri cu caracter pleural sugerează posibilitatea

unei embolii pulmonare. Vârsta şi consumul de tutun sunt, de asemenea, importante în evaluarea unui pacient cu hemoptizie, cunoscută fiind frecvenţa crescută a cancerului bronhopulmonar la pacienţii fumători, in special > 40 de ani [5,13].

Pacientul trebuie întrebat despre antecedentele familiale sau personale de tuberculoză, expunerea profesională, folosirea unor medicamente (anticoagulante) sau droguri (cocaină), boli cronice asociate, etc.

Examenul clinic trebuie să înceapă cu o examinare atentă a orofaringelui şi nazofaringelui pentru a exclude sângerarea de la acest nivel. Adenopatia cervicală, supraclaviculară sau axilară sugerează prezenţa unui proces malign mai probabil intratoracic. Auscultaţia pulmonară poate decela raluri alveolare datorate unui proces pneumonic sau aspiraţiei de sânge din arborele bronsic; se pot constata, de asemenea, şi alte modificări sugestive pentru patologia subjacentă.

Examenul aparatului cardiovascular poate decela zgomote cardiace patologice, sufluri cardiace, distensia venelor jugulare, semne care indică prezenţa valvulopatiilor sau a insuficienţei cardiace.

Testele de laborator includ în mod uzual hemoleucograma, tabloul sangvin, coagulograma, examenul sputei (inclusiv microscopie şi cultura pentru M tuberculosis, după încetarea hemoptiziei), gazometrie arterială.

Radiografia toracică efectuată din doua incidenţe (postero-anterioară şi latero-laterală) relevă uneori modificări sugestive pentru afecţiunea cauzatoare a hemoptiziei, cum ar fi leziuni fibrocavitare (tuberculoză, pneumonie necrotizantă sau carcinom escavat), atelectazie segmentară sau lobară (carcinom endobronsic, corp strain), bol fungic intracavitar (aspergilom), dilatarea atriului sting şi linii Kerley B (stenoză mitrală), limfadenopatii, infiltrate pulmonare, dilataţii bronşice sau aspect granitat posthemoptoic. Radiografia toracică are aspect normal la 30% din pacienţii cu hemoptizie [14,15].

Tomografia computerizată toracică pune în evidenţă anomalii care pot să treacă neobservate pe radiografia standard, fiind utilă îndeosebi în diagnosticul bronsiectaziilor, a tumorilor pulmonare de mici dimensiuni sau a afecţiunilor vasculare pulmonare (malformaţii arterio-venoase, boala tromboembolică).

Bronhoscopia permite vizualizarea arborelui bronşic şi identificarea sursei hemoptiziei, precum şi recoltarea de material bioptic în cazul prezenţei leziunilor bronşice. Investigatia endoscopică este obligatorie în cazul hemoptiziilor mari, pentru reperarea topografiei exacte a sângerării şi în cele minime, dacă pe radiografia toracică se decelează modificări ce pledează pentru un eventual proces malign.

Există o serie de controverse cu privire la necesitatea bronhoscopiei la pacienţii cu aspect normal al radiografiei toracice. În aceste cazuri, există o serie de factori predictivi ai malignitatii de care trebuie ţinut cont: vârsta peste 40 de ani, fumatul, sexul masculin, hemoptizie trenantă (peste o săptămână) şi eliminarea a peste 30 ml de sânge la un episod hemoptoic.

Fibrobronhoscopia este de preferat bronhoscopiei rigide în cazul hemoptiziilor minime, permiţând vizualizarea bronşiilor din lobii superiori sau a bronşiilor segmentare. Bronhoscopia rigidă se aplică în cazul hemoptiziilor masive, în condiţiile unei anestezii generale, posibilitatile de vizualizare şi de aspiraţie a sângelui fiind net superioare [14,15,16].

Alte investigaţii ce se pot aplica în raport cu suspiciunea diagnostică sunt:

- *bilanţul cardiologic* (ECG, ecografie cardiacă, etc.)
- *scintigrafia pulmonară de perfuzie* (suspiciune de embolie pulmonară)
- *arteriografie pulmonară.*

Tusea

Tusea reprezintă un mecanism de apărare fiziologic faţă de o agresiune mecanică, fizică sau chimică a căilor respiratorii sau a unor organe de vecinatate. Este unul dintre simptomele respiratorii care determină cel mai frecvent prezentarea pacientului într-un serviciu medical. Deoarece poate fi un simptom (trecător sau persistent) al unor afecţiuni subjacente severe, conduita ce se impune este aceea de a încerca diagnosticarea cauzelor de tuse, înainte de a iniţia orice tratament antitusiv.

Patofiziologia tusei

Actul reflex al tusei are un rol important în menținerea integrității căilor respiratorii, aflat atât sub control voluntar cât și involuntar.

Arcul reflex al tusei conține cinci componente:

- ***receptori*** mecanici și chimici situați de-a lungul arborelui respirator, cu o densitate mai crescută la nivelul „zonelor tusigene" (regiunea aritenoidă, bifurcațiile bronșice, pleura). De asemenea, receptori ai tusei se găsesc și la nivelul nasului, sinusurilor paranazale, canalului auditiv extern, diafragmului, mediastinului, pericardului, stomacului, responsabili de apariția tusei „extrapulmonare". Au fost izolate trei tipuri de receptori la nivelul aparatului respirator:
  - receptori de întindere cu adaptare lentă - SARs (slowly adapting stretch receptors) situati la nivelul fibrelor musculare netede din peretele traheobronsic, sunt stimulați de bronhoconstricție;
  - receptori cu adaptare lentă - RARs (rapidly adapting receptors) repartizați la nivelul mucoasei respiratorii, determină bronhoconstricție, permițând expulzia aerului;
  - receptorii fibrelor C, prezenți la nivelul mucoasei traheobronsice, provocând tusea prin intermediul unui neuroleptic numit „substanța P".
- ***căi aferente***, predominant vagale;
- ***centrii tusei***, situați la nivel bulbar, cu conexiuni corticale;
- ***căile aferente***: nervul laringeal recurent, nervul frenic, nervi spinali;
- ***efectorii***: diafragmul, mușchii peretelui toracic și abdominal.

Factorii stimulanți ai reflexului de tuse sunt reprezentați de secrețiile abundente de la nivelul bronșiilor, aspirația de corpi straini, particule de praf, noxe gazoase, modificări inflamatorii secundare unor condiții alergice sau infecțioase [17].

Eficiența tusei în eliminarea secrețiilor sau a particulelor străine este influențată de o varietate de factori, printre care se numără inhibarea centrală a reflexului de tuse, afecțiuni neuromusculare, flux respirator scăzut (în bolile cronice obstructive), mucus vâscos, aderent (în fibroza chistică).

Caracteristici clinice

Anamneza atentă și examenul obiectiv pot furniza date importante despre caracteristicile tusei, oferind indicii asupra afecțiunilor cauzatoare.

Reperele ce trebuie urmarite în mod special sunt: debutul tusei, asocierea expectorației, sonoritatea, circumstanțele de apariție, orarul, complicațiile.

În funcție de momentul inițial de ***debut*** se descrie tusea acută (cu o vechime sub 3 săptămâni) și tusea cronică (cu un debut de peste 3-4 săptămâni).

Tusea poate fi seacă, iritativă, fară ***expectorație***, sau dimpotrivă, productivă, caracteristicile sputei expectorate ajutând la stabilirea diagnosticului [18,19].

Printre ***complicațiile*** ce pot apărea în urma episoadelor tusigene se numară: spasmul laringian, grețuri, varsături, hemoragii subconjunctivale, sincopă, lipotimie, pneumotorace, fracturi costale, hernii, incontinență urinară, insomnie, epuizare fizică.

De asemenea în cadrul anamnezei se insistă asupra alergiilor cunoscute, expunerii la noxe, consumului de medicamente ce pot induce tusea (IECA, beta blocante) [19,20].

Investigații paraclinice

Recurgerea la metode diverse de investigație este recomandată în special în cazul tusei cronice, o aplicare sistematică a acestora fiind conturată în cadrul unui algoritm (fig. 4.1).

Radiografia toracică standard postero-anterioară și laterală este obligatorie în evaluarea tusei cronice, dar și în cazuri selectionate, cu tuse acută (ex proveniența din focar de tuberculoză). Spirometria efectuată înainte și după administrarea de bronhodilatatoare relevă obstrucția reversibilă în astmul bronșic și de obicei ireversibilă/parțial reversibilă în BPOC. Reducerea capacității de difuziune a CO sugerează o pneumopatie interstițială fibrozantă. Tomografia computerizată (CT) a toracelui evidențiază modificări ce nu au putut fi surprinse pe radiografia toracică în cazul bronșiectaziilor, pneumopatiilor interstițiale, etc. Tomografia computerizată de sinusuri este superioară radiografiei în diagnosticarea unei sinuzite ca factor declanșator al tusei. Dacă se suspectează existența refluxului gastroesofagian, investigația indicată este pH-metria esofagiană pe 24 de ore [18,21].

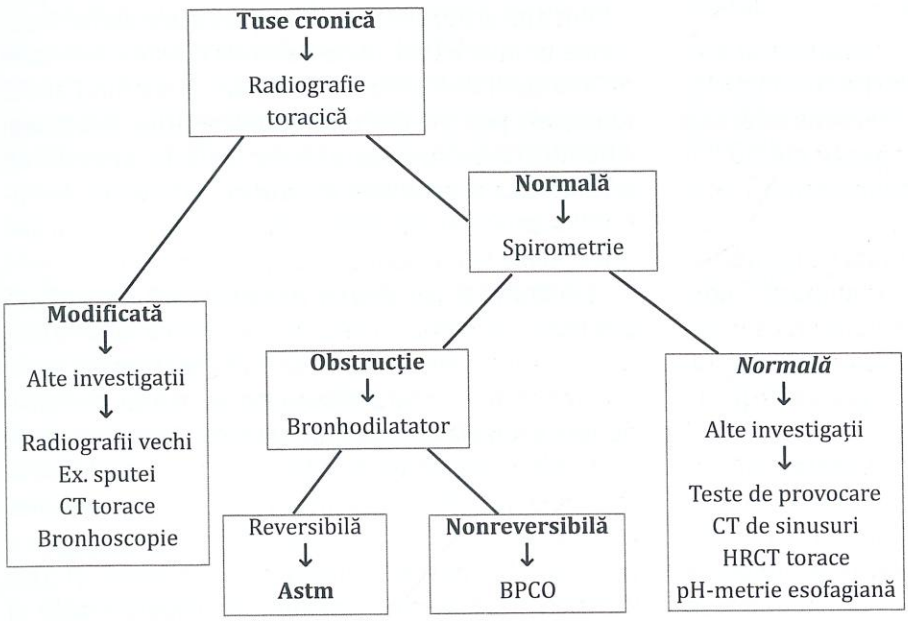


Fig.4.1. Algoritm de investigare a pacienţilor cu tuse cronică

Cauze ale tusei

Printre cele mai frecvente cauze ale **tusei acute** se numară infecţiile virale ale cailor aeriene superioare (rinite, faringite, laringite), rinitele alergice, rinosinuzitele, bronsitele acute, pneumoniile comunitare, etc.

Virozele respiratorii au o frecvenţă crescută în sezoanele reci, îndeosebi la copii. Dintre manifestările caracteristice amintim tusea usoară/moderată, rinoreea, congestia nazală, strănutul, ocazional putând aparea subfebrilităţi/febră, cefalee, mialgii, mai frecvente în cazurile de infecţie cu *v. influenza*. Agenţii patogeni implicaţi în ~60% din cazuri sunt rhinovirusurile, 15% se datorează infecţiei cu coronavirusuri, în restul cazurilor întâlnindu-se *v. parainfluenza, v. respirator sincitial, adenovirusuri, enterovirusuri*. Cu toate că aceste viroze au o evoluţie autolimitată, pot determina exacerbări ale astmului, BPOC, sinuzitelor cronice. Tratamentul este simptomatic, antihistaminicele şi decongestionantele având un rol important în remiterea simptomelor [18].

Rinitele alergice se pot manifesta sezonier (polen, fân) sau permanent (praf, mucegai), simptomatologia acestora incluzând strănutul, congestia nazală, tusea seacă, respiraţia orală. În 19-38% din cazurile de rinita alergică se asociază şi astmul bronsic. Tratamentul este în primul rând simptomatic, incluzând antihistaminice, decongestionante, corticoizi intranazali [18].

Rinosinuzitele sunt insoţite de simptomele comune infecţiilor respiratorii superioare, tusea fiind prezentă în majoritatea cazurilor, întreţinută de drenarea posterioară a secreţiilor. Etiologia virală este cea mai frecventă, rinosinuzitele bacteriene întâlnindu-se în cazul obstrucţiei complexului osteomeatal, soldată cu stagnarea şi suprainfecţia secreţiilor. Tratamentul rinosinuzitelor nonbacteriene constă în antihistamince, decongestionante şi/sau corticoizi intranazal. În cazul celor bacteriene se asociază antibioticele, astfel selectionate încât să acopere cei mai frecvenţi agenţi etiologici (*S pneumoniae, H influenzae, Moraxella catarrhalis*) [18].

Bronşita acută reprezintă una dintre cele mai frecvente condiţii ce determină tuse acută, însoţită de expectoraţie mucoasă sau purulentă. Etiologia bronşitelor la adultul imunocompetent este predominant virală; bacteriile mai frecvent implicate sunt *M pneumoniae, C pneumoniae, B pertussis, S pneumoniae*. În cazul infecţiilor cu *M pneumoniae* tusea poate dura până la 4-6 săptămâni. Bronşitele cauzate de C pneumoniae sunt frecvent asociate cu faringita şi/sau laringita, simptomatologia fiind reprezentată de tuse, disfonie şi subfebrilităţi. Tratamentul cuprinde de regulă simptomatice, antibioticele fiind indicate doar în cazul bronşitelor trenante, când se suspectează etiologia bacteriană [18].

Pneumoniile comunitare sunt caracterizate în special de febră, tuse seacă iniţial, apoi productivă, leucocitoză, infiltrate pulmonare decelate radiologic. Agenţii patogeni mai frecvent incriminaţi

sunt *S pneuminae, M pneuminae, C pneumoniae, H pneumoniae*, bacili Gram negativi. Tratamentul este reprezentat de antibiotice administrate în conformitate cu antibiograma, sau cel mai frecvent selectate empiric în conformitate cu prevederile ghidurilor internaţionale de tratament al pneumoniilor (ATS, BTS, IDSA, etc.) [18].

Tusea cronică poate fi determinată de numeroase afecţiuni pulmonare sau extrapulmonare (tabel 4.2), cele mai frecvente fiind bronşita cronică posttabagică, sindromul „picaturii postnazale", astmul bronşic şi refluxul gastroesofagian, implicate în peste 90% din cazuri [20,23].

Fumatul constituie cea mai frecventă cauză a tusei cronice, dar în general adresabilitatea la medic pentru acest simptom este redusă în rândul fumătorilor. Tusea se datorează bronşitei cronice, cunoscut fiind faptul ca fumul de ţigară inhibă activitatea cililor din arborele respirator, scazând astfel clearence-ul mucociliar; de asemenea creşte cantitatea de mucus şi vâscozitatea acestuia, tusea fiind astfel necesară pentru eliminarea secreţiilor bronşice. Abandonarea fumatului este utilă în abordarea terapeutică a bronşitelor cronice, alături de bronhodilatatoare şi antibiotice în timpul exacerbărilor infecţioase bacteriene [20,21].

Sindromul „picăturii postnazale" reprezintă cea mai frecventă cauză a tusei cronice la nefumători (40-50% din cazuri), fiind prezent într-o serie de afecţiuni ca rinita vasomotorie, rinita alergică, polipoza nazală şi sinuzitele cronice. Tusea este provocată de stimularea receptorilor de la nivelul orofaringelui de către secreţiile mucoase sau purulente postnazale, pacienţii acuzând senzaţia de scurgere a secreţiilor pe peretele posterior al faringelui şi tuse iritativă. Tratamentul constă în antihistaminice şi decongestionante; dacă simptomatologia persistă, se pot adăuga corticoizii inhalatori şi antibioticele în cazul sinuzitelor [20,23].

Astmul bronsic este o afecţiune cronică obstructivă caracterizată prin simptome ca tusea persistenta, wheezing-ul, dispneea expiratorie, survenite la persoane cu antecedente familiale astmatice şi/sau teren atopic. Uneori tusea predominant nocturnă poate fi singurul simptom al astmului. Diagnosticul este susţinut prin probele functionale pulmonare cu test de bronhodilatatie pozitiv, iar tratamentul cuprinde în principal bronhodilatatoare şi/sau corticosteroizi inhalatori [19,20].

Refluxul gastroesofagian provoacă tuse cronică în 10-40% din cazuri, uneori aceasta fiind unicul simptom, în special la pacienţii vârstnici. Tusea este determinată de refluxul acid ce stimulează receptorii de la nivelul esofagului distal, provocând reflexul esofago-traheobronsic. Simptomele asociate sunt reprezentate de senzaţia de arsură retrosternală, durere retrosternală şi regurgitarea conţinutului gastric. Prezenţa simptomatologiei de reflux justifică instituirea tratamentului antisecretor şi prokinetic, urmat de ameliorarea tusei în majoritatea cazurilor. Daca diagnosticul de reflux este incert, se recurge la pH-metrie esofagiană, investigaţie ce constituie standardul de aur în aceste cazuri [23].

Tabel 4.2. Cauzele tusei cronice

Bronşita cronică posttabagică
Sdr. „picăturii postnazale"
Post infecţioase
Virale
Bacteriene – *Bordetella pertussis, Mycoplasma, Chlamydia, M tuberculosis*
Fungice
Reflux gastroesofagian
Astm bronsic
IECA, beta blocante, aerosoli
Leziuni endobronşice
Benigne – adenom bronşic, carcinoid
Maligne – cc bronhogenic, metastaze bronşice
Corpi straini
Afecţiuni pulmonare interstiţiale
Pneumonii de hipersensibilitate
Bronşiolite obliterante cu organizare pneumonică (BOOP)
Sarcoidoza
Aspiraţie cronică
Afecţiuni tiroidiene (tiroidita, guşa)
Bronşiectazii
Insuficienţa cardiacă congestivă
Afecţiuni pleurale, pericardice, diafragmatice
Tuse psihogenă/habituală
ORL (sinuzita, rinita, hipertrofie amigdaliană)

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) determină tuse în 10-20% din cazuri, cu debut între 3 săptămâni și un an de la inițierea medicației. Tusea este seacă, iritativă, cu exacerbări nocturne și în decubit dorsal. După întreruperea tratamentului cu IECA, de obicei tusea se remite în ~2 săptămâni, putând persista în unele cazuri câteva luni [24].

În practică, în fața unui sindrom tusigen, demersul inițial se bazează pe o anamneză precisă, căutarea anomaliilor clinice și analiza radiografiei toracice, care pot orienta spre o ipoteză diagnostică. Examenele complementare sunt indicate în funcție de teren (ex. ORL, PFR, fibrobronhoscopie, ex. digestiv, ex. cardiologic, etc.).

Durerea toracică

Durerea toracică reprezintă un simptom frecvent, dificil de cuantificat, care poate anunța afecțiuni organice grave, de aceea se impune necesitatea unui diagnostic cât mai precis. Cauzele se regăsesc în afecțiuni ale organele toracice sau de vecinatate ale acestora, descriindu-se astfel dureri parietale toracice, pleurale, pulmonare, mediastinale, cardiovasculare, abdominale sau de natură psihogenă (tabel 4.3) [3,4].

Durerea parietală toracică poate avea originea în oricare din structurile peretelui toracic: tegument, tesut celular subcutanat, structuri osoase (coloana vertebrală, coaste, stern) sau cartilaginoase, mușchi, nervi intercostali.

Caracteristicile principale ale durerii parietale sunt localizarea precisă, exacerbarea la palpare, în timpul respirației sau la mișcarea trunchiului. Cele mai frecvente cauze sunt traumatismele toracice, de la simple contuzii până la fracturi costale, diagnosticul fiind facilitat de prezența unor leziuni de tipul escoriațiilor, echimoze, hematoame, etc. Tumefierile dureroase de la nivelul cutiei toracice mai pot semnifica și procese inflamatorii (abcese parietale, costocondrite, celulite) sau neoplazice, ce infiltrează peretele toracic. Radiculonevritele cauzează dureri intense la nivelul teritoriului deservit, uneori urmate după câteva zile de o erupție veziculară pe fond eritematos (zona zoster).

Tabel 4.3. Cauze ale durerii toracice

Originea durerii	Afecțiuni mai frecvente
Parietală	
Tegumentară	Celulita toracică
Musculară	Traumatism, efort fizic, miozita
Osoasă	Fracturi, periostite, metastaze, morb Pott, spondiloze
Nervralgică	Compresiuni, zona zoster
Pleuro-pulmonară	Afecțiuni pleurale: infecții, pneumotorace spontan, boli de colagen, sechele pleurale Hipertensiune pulmonară: embolism pulmonar, Sdr. Eisemnenger Traheobronșite Formațiuni parenchimatoase cu contact pleural: infarct pulmonar, abces pulmonar, cc bronhopulmonar, etc.
Mediastinală	Mediastinită Emfizem mediastinal Tumori mediastinale Ruptură esofagiană
Cardiovasculară	Ischemie miocardică: angină pectorală, infarct miocardic, valvulopatii mitrale sau aortice, cardiomiopatie hipertrofică Afecțiuni pericardice: inflamații, sdr Dressler, sdr postcardiotomie Disecție de aortă
Gastrointestinale	Esofagita de reflux Colecistita Ulcer gastric sau duodenal Pancreatita acută
Psihică	Astenie neurocirculatorie Sdr. de hiperventilație Atac de panică

Durerile de origine vertebrală au localizare mediodorsală, uneori cu iradiere anterioară pe traiectele nervoase, regăsindu-se la percuția coloanei sau la mișcările de rotație a trunchiului.

Afecțiunile diafragmatice pot fi, de asemenea, responsabile de durere cu iradiere toracică, procesele patologice sunt cel mai adesea de natură inflamatorie sau tumorală, cu localizare supra- sau infradiafragmatice [3,5].

Durerea pleurală este provocată de factori iritativi de natură inflamatorie, tumorală sau mecanică ce acționează la nivelul pleurei parietale, bogat inervată senzitiv, prin ramuri provenite din nervii intercostali și frenici. În contrast, pleura viscerală nu posedă receptori nociceptivi, însă procesele inflamatorii sau tumorale pulmonare ce vin în contact cu aceasta, determină durere prin contiguitate cu pleura parietală.

Pneumotoracele spontan se caracterizează prin durere intensă, aparută brusc, însoțită de dispnee și respirație superficială, cu o durată relativ scurtă.

Pleuritele și pleureziile debutează frecvent cu junghi toracic intens, care se accentuează în inspir și la presiune, impunând decubit contralateral antalgic. Odată cu apariția lichidului pleural, contactul între cele două foițe inflamate nu se mai produce, și în consecință durerea diminuă. Dacă lichidul pleural se transformă purulent, durerea crește progresiv în intensitate, are caracter pulsatil, fără a mai fi influențată de poziție.

O alta cauză importantă a durerii pleurale este reprezentată de mezotelioame, durerea în acest caz fiind deosebit de intensă, continuă, greu remisivă la antialgice.

Sechelele pleurale de natură traumatică, inflamatorie, infectioasă, chirurgicală sunt susceptibile de producerea unor dureri de intensitate mică/medie, cu caracter intermitent [4,5,7].

Durerea de origine bronho pulmonară apare când afectiunile parenchimatoase (pneumonii, infarcte pulmonare, abcese pulmonare, carcinoame bronhopulmonare) sunt în contact cu pleura. Parenchimul pulmonar nu posedă inervație senzitivă, astfel că mase intraparenchimatoase voluminoase, pot să nu determine senzație dureroasă.

Traheobronsitele acute determină o durere retrosternală, cu caracter de arsură, legată de episoadele tusigene; o durere toracică bazală, costală anterioară, regăsită la palpare poate să acompaniaze perioadele de tuse intensă [4,6].

Durerile mediastinale sunt mai puțin frecvente; se pot datora emfizemului mediastinal, mediastinitelor infecțioase, tumorilor, uneori putând simula angorul. Spasmul esofagian poate fi responsabil de o durere profundă, constrictivă, insoțită de disfagie și/sau eructații, uneori calmată după administrare de nitrați. Rupturile esofagiene determină durere intensă, ce poate simula un infarct, prezența emfizemului ajutând la stabilirea diagnosticului diferenția [4,5,7].

Durerea de origine cardiovasculară reprezintă o urgență medicală, cele mai frecvent având origine coronariană.

Ischemia miocardică poate îmbraca diverse forme, de la angina pectorală de efort până la infarctul miocardic acut. Durerile sunt descrise mai frecvent cu caracter de presiune sau constricție, de intensitate crescută, localizate retrosternal, uneori cu iradiere la baza gâtului sau în membrele superioare, în relație cu efortul fizic, mesele abundente, stresul emoțional, etc. În formele simple de angină, durerea cedează în condiții de repaus sau la administrarea de nitroglicerină, spre deosebire de sindroamele coronariene acute, unde este necesar tratamentul într-o secție cardiologică. O situație specială de apariție a durerilor cauzate de vasoconstricția coronariană este datorată consumului de cocaină, uneori soldat chiar cu infarct miocardic [4].

Disecția de aortă provoacă durere toracică cu iradiere posteriară și descendentă, asociată cu modificarea pulsurilor periferice.

Embolia pulmonară poate determina dureri toracice cu caracter anginos prin distensia arterelor pulmonare sau prin insuficiența coronariană funcțională, diagnosticul bazându-se pe contextul emboligen, semnele de cord pulmonar acut, coroborate cu examinarile paraclinice.

Pericarditele acute sunt responsabile de dureri anterioare pseudoanginoase, cu iradiere spre gât, fosele supraclaviculare, umeri, marginea liberă a trapezului, și care se atenuează la aplecarea trunchiului înainte [3,4].

Durerea de origine abdominală cu iradiere la nivelul toracelui se regăsește într-o serie de afecțiuni ale organelor subdiafragmatice. Astfel, durerile de natură pancreatică iradiază la baza stângă a toracelui sau posterior. Durerea de origine biliară (colecistite) este localizată în hipocondrul drept, putând iradia la baza toracelui, în spate sau la nivelul umărului drept. Printre afecțiunile ce pot evolua cu durere toracică

se numără și abcesul subfrenic, ulcerul gastric sau duodenal, hernia hiatală, etc. [3,4,5].

Durerea toracică de natură psihogenă este sugerată de caracterele acesteia: este localizată cel mai frecvent precordial, descrisă ca „înțepătură" sau „arsură" de scurtă durată, sau dimpotrivă, durere surdă ce durează ore, în general diurnă, însoțită de anxietate. Survine cel mai adesea la femei tinere, într-un context de distonie neurovegetativă [3,5].

BIBLIOGRAFIE

1. Walker HK, Hall WD, Hurst JW- Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition, Boston: Butterworths; 1990
2. Muhammad F. Hashmi; Pranav Modi; Sandeep Sharma - Dyspnea Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan
3. Bolosiu HD – Semiologie Medicala, ed Medex, Cluj Napoca, 1994
4. Murray JF, Basbaun A – Textbook of Pulmonary Medicine, 2nd ed WB Saunders, Philadelphia, 1994
5. Aubier M, Fournier M, Pariente R – Pneumologie, ed Medicine Sciences, Paris, 1994
6. Castaigne A, Godeau B, Lejonc JL, Scheffer A – Semiologie Medicale, ed Sandoz, Paris 1989
7. Ogilvie C – Chamverlain's Symptoms and Signs in Clinical Medicine, ed J Wright, Chicago, 1980
8. American Thoracic Society. Dyspnea. Mechanisms, assessment and management a consensus statement. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 159: 321-340
9. Parshall M, Schwartzstein R, Adams L, et al. Update of an official ATS statement: mechanisms, assessment, and management of dyspnea. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185: 435-452
10. Smith J, Albert P, Bertella E, et al. Qualitative aspects of breathlessness in health and disease. Thorax 2009; 64: 713-718
11. Wilcock A, Crosby V, Hughes A, et al. Descriptors of breathlessness in patients with cancer and other cardiorespiratory diseases. J Pain Symptom Manage 2002; 23: 182-189
12. Zi Yang Trevor Ong, Hui Zhong Chai, Choon How How, Jansen Koh and Teck Boon Low- A simplified approach to haemoptysis, Singapore Med J. 2016 Aug; 57(8): 415-418
13. Boyars MC – Current strategies for diagnosing and managing hemoptysis, J Crit Illness 2000, 14 (3):148-56
14. O'Neil KM, Lazarus AA – Hemoptysis: indications for bronchoscopy, Arch Intern Med 1991, 151 (1):171- 4
15. Marshall TJ, Flower CD, Jackson JE – The role of radiology in the investigation and management of patients with haemoptysis, Clin Radiol 1998, 51 (6):391-400
16. Conlan AA – Massive haemoptysis – diagnostic and therapeutic implications, Surg Annu 1995, 17:337-54
17. Fuller RW, Jackson DM: Physiology and tratment of cough, Thorax 1990;45:425-430
18. Nagendran T: Management of acute and chronic cough in the ambulatory care setting, Hospital Phisician, 2003, 49-54
19. Yu ML, Ryu JH: Assessment of patient with chronic cough, Mayo Clin Proc 1997, 72: 957-959
20. Morice AH et al: The diagnosis and management of chronic cough, Eur Respir J, 2004, 24 (3), 481-489
21. Hoffstein v: Persistent cough in nonsmokers, Can Respir J 1994, 1:40-47
22. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO: Chronic cough and gastroesophageal reflux: a double blind placebo-controlled study with omeprazole, Eur Respir J, 2000, 16:633-638
23. Patrick H, Patrick F: Chronic cough, Med Clin North Am 1995, 79:361-372
24. Stroescu V : Bazele farmacologice ale practicii medicale, Ed. Medicala 1998, 399
25. Harding SM, Richter JE: The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma, Chest 1999, 11:1389-402

5

BOLI ALE CĂILOR AERIENE

Mărioara Șimon, Antonia Hărănguș (Țenț), Ioan Șimon

Obstrucția de căi aeriene centrale (OCA)

OCA este o patologie potențial amenințătoare de viață care se datorează unor procese maligne sau nonmaligne.

Etiologia este variată, cea mai comună fiind patologia malignă a căilor aeriene (îndeosebi cancerul pulmonar non-microcelular). Tipic, OCA se poate împărți:

1. din punct de vedere etiologic, în malignă și benignă
2. din punct de vedere al localizării, în intrinsecă (intraluminală) și extrinsecă (extraluminală)
3. sau din punct de vedere al naturii obstrucției, în fixă (stenoză traheală) sau dinamică (traheobronhomalacia).

Cele mai comune cauze benigne sunt stenoza traheală postintubație, aspirația de corp străin, traheobronhomalacia și stenozele anastomotice posttransplant pulmonar [1].

Simptomatologia este nespecifică și poate fi acută sau subacută. Manifestările clinice depind de gradul de obstrucție a lumenului, precum și de localizarea și durata obstrucției. Tipic se manifestă prin dispnee, tuse, hemoptizie și wheezing. O mare parte din acești pacienți sunt diagnosticați inițial eronat, ca având o exacerbare de astm sau BPOC fără răspuns la tratament, bronșită sau pneumonie. Suspiciunea de OCA ar trebui ridicată la pacienții cu risc pentru dezvoltarea de obstrucție aeriană (ex. tumori endoluminale, mediastinale, policondrită recidivantă, granulomatoză cu poliangeită).

Computer tomografia toracică (CT) trebuie efectuată în momentul suspiciunii de OCA.

Apariția bruscă a stridorului inspirator și a insuficienței respiratorii la un pacient cu risc trebuie să conducă la o evaluare diagnostică promptă (în general prin bronhoscopie) și la o intervenție terapeutică de urgență. În cazul apariției unei ***situații amenințătoare de viață*** cauzate de OCA, e necesară focusarea pe oxigenarea corespunzătoare și asigurarea căii aeriene. Apoi se realizează evaluarea bronhoscopică pentru diagnostic și eventual terapie. Vizualizarea bronhoscopică directă reprezintă standardul de aur pentru confirmarea prezenței obstrucției aeriene și evidențierea etiologiei. Bronhoscopia flexibilă cu sau fără ecografie endobronșică (EBUS) este suficientă pentru evaluarea traheei și căilor aeriene distale și pentru stabilirea naturii obstrucției [2].

În cazul suspiciunii OCA, managementul pacientului trebuie realizat de o echipă multidisciplinară

într-un centru de expertiză în managementul căilor aeriene. Scopul tratamentului este stabilirea permeabilității căii aeriene și ameliorarea simptomatologiei prin dezobstrucție și/sau stentarea căii aeriene, astfel încât pacientul să poată respira spontan în condiții de siguranță. Majoritatea cazurilor se pot rezolva bronhoscopic, dar uneori e necesară intervenția chirurgicală. Alegerea intervenției depinde de factori precum cauza leziunii, răspunsul la terapie, experiența operatorului, prognosticul, toleranța și preferințele pacientului.

Pentru obținerea unui răspuns terapeutic imediat în cazul apariției insuficienței respiratorii severe sau hemoptiziei masive, se practică dezobstrucția cu ajutorul unui bronhoscop rigid cu sau fără dilatare și stentare. Alternativele sunt reprezentate de coagulare cu argon plasmă (APC), electrocauterizare sau laser terapie.

La pacienții stabili, cu ***obstrucții care nu impun manopere de urgență***, evaluarea trebuie direcționată pentru evaluarea gradului și tipului de obstrucție prin metode clinice, radiologice, urmate de bronhoscopie. Se pot folosi multiple tehnici bronhoscopice de ablație: APC, electrocauterizarea, laserul, crioterapia, brahiterapia endobronșică, terapia fotodinamică, dilatarea și stentarea căii aeriene. Efectul radioterapiei are o durată mai mare comparativ cu tehnicile ablative locale, cele două metode folosindu-se deseori în combinație (ablație locală pentru efect imediat, urmată de radioterapie pentru menținerea permeabilității căilor aeriene). Este important de reținut că decizia terapeutică trebuie individualizată pentru fiecare pacient [1-3].

Traheomegalia

Sindromul Mounier-Kuhn sau traheo-bronhomegalia este o afecțiune clinică și radiologică rară. Aceasta este caracterizată printr-o dilatare distinctă a traheei si a bronhiilor și prin infecții recurente ale tractului respirator inferior (ITRI). Sindromul a fost descris pentru prima dată de Mounier-Kuhn în 1932, și au fost raportate mai puțin de 100 de cazuri în literatura medicală. Cauza acestei suferințe nu este încă pe deplin înțeleasă; cu toate acestea, în studiile de biopsie, a fost observată o atrofie congenitală a musculaturii netede și a țesutului elastic din trahee și bronhii principale. Diverticulii bronșici și traheali pot însoți, de asemenea, traheo-bronhomegalia.

Sindromul Mounier-Kuhn este caracterizat printr-o dilatare traheobronșică distinctă, ce se datorează atrofierii țesuturilor musculare și elastice din trahee și peretele bronhiei principale. Este mai frecvent la bărbați și este de obicei diagnosticat în decada a 3-a sau a 4-a de viață. Prezentarea clinică variază foarte mult, de la o boală cu simptome minime în care funcția pulmonară este păstrată până la insuficiență respiratorie severă și moarte. Afectarea are loc la diferite nivele, de la trahee până la a 4-a ramificație a bronhiei. Deși cauza acesteia nu este pe deplin cunoscută, traheo-bronhomegalia este conform relatărilor, legată de susceptibilitatea familială și posibil transmisă autosomal recesiv. Cazurile sunt adesea sporadice.

Sindromul Mounier-Kuhn prezintă 3 subtipuri. În tipul 1, există o dilatare ușoară simetrică a traheei și bronhiilor principale. În tipul 2, dilatarea și diverticulii sunt distincte. În tipul 3, structurile diverticulare și saculare sunt extinse la bronhiile distale. Principalele probleme asociate cu această boală sunt tusea ineficientă ca urmare a dilatării patologice în arborele traheobronșic și deteriorarea activității aparatului mucociliar. Acestea determină o eliminare defectuoasă a secrețiilor și duc la infecții recurente ale tractului respirator inferior. Simptomele sindromului Mounier-Kuhn sunt nespecifice. În absența infecției, boala poate evolua asimptomatic. Bronșiectazia și ITRI au răsunet clinic, astfel, poate apărea pneumonia și fibroza [4].

Diagnosticul se face adesea prin tomografie computerizată. La adulți, criteriile de diagnostic sunt: diametrele traheei > 30 mm, a bronhiei principale drepte > 20 mm; și a bronhiei principale stângi > 18 mm. La testarea funcției pulmonare se poate observa o scădere a vitezei fluxului bronșic, o creștere a volumului curent și a spațiului mort. Bronhoscopia poate detecta procesele patologice care afectează structurile traheobronșice – în mod special dilatarea, dar și constricția în traheea și bronhiile principale în timpul inspirului, și chiar colaps în timpul expirului și tusei.

Boli ale țesutului conjunctiv, ataxie-telangiectazie, spondilita anchilozantă, sindromul Ehlers-Danlos, sindromul Marfan, sindromul Kenny-Caffey, sindromul Brachmann-de Lange și cutis laxa (elastoliză) sunt de asemenea asociate cu o dilatare traheobronșică secundară. Toate aceste condiții ar trebui luate în considerare în diagnosticul diferențial.

Pacienții asimptomatici nu necesită tratament specific. Renunțarea la fumat este extrem de benefică așa cum este și minimizarea expunerii la iritanți industriali și profesionali dar și la poluanți. La pacienții simptomatici, terapia este de susținere, însă limitată la fizioterapie respiratorie pentru eliminarea secrețiilor și la folosirea antibioticelor în perioada exacerbărilor infecțioase. Deși stentarea traheală a fost benefică în cazurile severe, intervenția chirurgicală este rar efectuată din cauza caracterului difuz al bolii. Transplantul pulmonar nu a adus nici un beneficiu dovedit în ceea ce privește riscul de morbiditate și mortalitate (fig. 5.1) [5,6].

Traheomalacia și traheobronhomalacia la adulți

Traheomalacia (TM) reprezintă slăbirea difuză sau segmentară a cartilajelor traheale. În traheobronhomalacie, afectarea se extinde la una sau ambele bronșii. Consecința o reprezintă în ambele cazuri îngustarea lumenului în timpul expirației și destinderea sa în timpul inspirației.

În funcție de aspectul traheei, TM poate fi:

- în formă de semilună, la pacienții ce prezintă colaps antero-posterior
- laterală – cu traheea în formă de teacă de sabie
- circumferențială – mai puțin frecventă, în cazul în care pacienții prezintă îngustare atât laterală, cât și antero-posterioară [7].

În funcție de distribuție TM poate fi segmentară sau difuză, traheală, bronșică sau traheobronșică. După etiologie TM este congenitală (primară) sau dobândită (secundară), ultima formă fiind cea mai frecventă. În cazurile de TM cu îngustare ușoară pacienții pot fi asimptomatici, dar simptomatologia

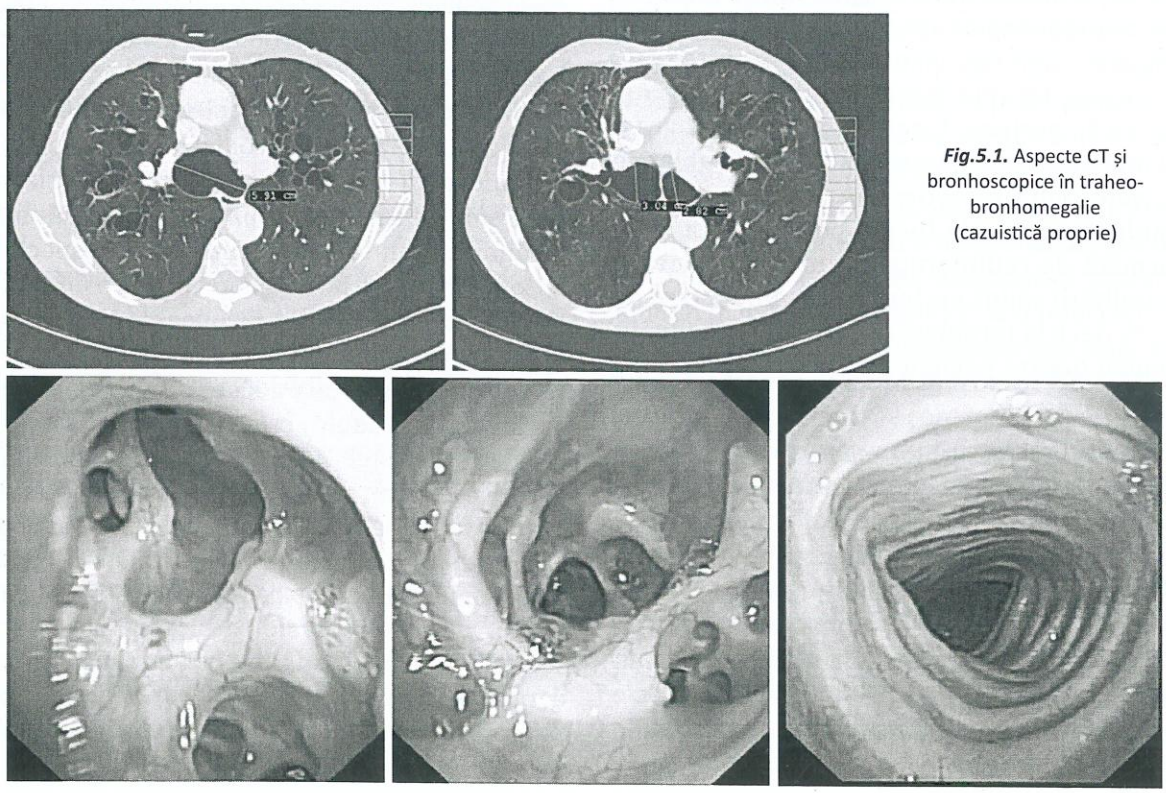


Fig.5.1. Aspecte CT și bronhoscopice în traheobronhomegalie (cazuistică proprie)

se va manifesta odată cu accentuarea severității colapsului lumenului. În această situație pacientul va prezenta dispnee, tuse, wheezing sau stridor.

Metodele diagnostice utilizate în evaluarea TM includ bronhoscopia flexibilă, CT-ul toracic dinamic și explorarea funcțională respiratorie. CT-ul și bronhoscopia cu manevre expiratorii forțate sunt investigațiile de bază pentru pacienții suspectați de TM. TM este diagnosticată dacă se observă un colaps mai mare de 70% al lumenului respirator. TM este ușoară dacă lumenul se îngustează între 70-80% în timpul expirației, moderată între 80-90%, și severă dacă peste 90% sau peretele anterior și posterior întră în contact [8,9].

Terapia trebuie inițiată la pacienții simptomatici. Tratamentul inițial are ca țintă cauza TM și comorbiditățile ce pot contribui la simptomatologie. Pacienții ce rămân simptomatici după terapia inițială vor trebui investigați funcțional (teste respiratorii funcționale, testul de mers de 6 minute, scor de dispnee și tuse). Prin testarea funcțională se poate obiectiva răspunsul la tratament.

Pentru pacienții ce rămân simptomatici după tratamentul inițial se poate încerca plasarea de stent. Pentru pacienții ameliorați de plasarea stentului, dar care nu pot fi tratați chirurgical, se indică stentarea pe termen lung cu stent de silicon în formă de Y. Aceștia vor fi urmăriți ulterior bronhoscopic pentru a detecta apariția unor complicații (cum ar fi formarea țesutului de granulație).

Dacă simptomatologia se ameliorează după stentare și pacientul poate fi tratat ulterior chirugical, se va indica evaluarea pentru corecție chirugicală definitivă. Traheobronhoplastia este manevra de bază pentru cei mai mulți pacienți, dar trebuie efectuată în centre specializate pentru această procedură [10].

Ventilația cu presiune continuă pozitivă (CPAP) acționează ca un stent pneumatic. Dacă este necesar să evaluăm colapsul este indicată ventilația noninvazivă (VNI) - asistată bronhoscopic în poziție culcat și verticală, pentru a evalua gradul colapsului și răspunsul la CPAP. În traheo-bronhomalacie se reglează CPAP la 7-10 cm H2O. Se crește cu 3 mmHg până când calibrul CA în timpul expirației este de cel puțin 50% din cel din timpul inspirului [11,12].

Dacă simptomatologia nu se ameliorează după stentare, atunci indicăm îndepărtarea stentului și efectuarea unor investigații ce ar putea evidenția o altă cauză pentru simptomatologia pacientului.

Fistula eso-traheală

Fistula eso-traheală (FET) este o conexiune patologică între esofag și trahee. Majoritatea FET care apar la adulți sunt dobândite și se datorează cancerului esofagian sau bronhopulmonar.

FET trebuie suspectată la pacienții cunoscuți cu factori de risc, care prezintă tuse după ingestia de solide și/sau lichide, bronșita sau pneumonie purulentă recurentă și malnutriție. Diagnosticul se bazează de obicei pe investigații clinice, radiografice (esofagogramă și/sau computer tomografie toracică) și endoscopice care evidențiază o comunicare fistuloasă.

Managementul FES necesită o abordare multidisciplinară (bronhoscopie intervențională, chirurgie toracică, oncologie, gastroenterologie). Măsurile terapeutice inițiale includ: oprirea alimentației orale, menținerea capului patului ridicat la un unghi de 45 de grade, administrarea terapiei antireflux, tratarea infecțiilor pulmonare, oxigenoterapie și alimentare enterală. Tratarea bolii de fond trebuie efectuată simultan [13].

Pentru pacienții cu FET **malignă** localizată în **partea proximală și mijlocie a esofagului** este indicată stentarea combinată esofagiană și traheală (dubla stentare). Pentru pacienții care nu se pretează la stentare esofagiană, o stentare traheală este preferată. Deoarece închiderea spontană a fistulei este rară și FET evoluează natural spre deteriorare progresivă, stentarea este o măsură paliativă care vizează ameliorarea simptomelor și prelungirea supraviețuirii. Pentru pacientii cu FET malignă localizată în **esofagul distal**, care nu prezintă stenoză concomitentă de căi aeriene, este preferată plasarea unui stent esofagian. Dubla stentare poate fi rezervată pentru pacienții cu stenoză de căi aeriene asociată sau pentru cei cărora stentarea esofagiană singulară a fost un eșec [14].

Pentru pacienții cu FET **benignă** pentru care chirurgia e fezabilă tehnic, este recomandată terapia chirurgicală în detrimentul tratamentelor nonchirurgicale (grad 1A). Recomandarea este bazată pe

faptul că această terapie este curativă. Pentru pacientii cu **FET benignă de > 5mm** care nu se pretează la chirurgie sau au nevoie de o punte spre operație, măsurile paliative (stentare singulară cu stent esofagian sau traheal) sunt indicate. Pentru pacienții cu **FET benignă de < 5mm** care nu sunt candidați pentru chirurgie, terapiile locale endoscopice sunt recomandate (clipsuri metalice endobronșice sau lipici endobronșic pe bază de fibrină). În aceste cazuri, riscul inserării stentului și complicațiile posibile postprocedurale depășesc beneficiul.

După procedura terapeutică, pacienții trebuie să repete o evaluare clinică și o esofagogramă cu substanță de contrast în primele 48 de ore. La pacieții cu FET malignă care urmează terapie paliativă, simptomele se îmbunătățesc, însă recurența bolii este des întâlnită [15,16].

Disfuncția de corzi vocale

Definiție: Disfuncția de corzi vocale (DCV) se referă la adducția inadecvată a corzilor vocale în inspir și uneori în expir. Este o tulburare funcțională ce mimează astmul bronșic, frecvent diagnosticată eronat ca fiind astm refractar la tratament. Conform unor studii, până la 50% din pacienți asociază DCV și astm.

Semne și simptome: Prezentarea clinică variază de la lipsa simptomelor la dispnee ușoară, până la insuficiență respiratorie acută, ce poate mima un episod acut astmatic. Frecvent, simptomele au periodicitate și sunt refractare la tratamentul medical prescris anterior, precum cel pentru astm. Simptomele semnalate de pacienți includ „sete de aer", senzația de înnecare, constricție sau durere toracică, înghițire dificilă (disfagie), disfonie/ afonie intermitentă, fatigabilitate. Multe din aceste simptome pot determina panică, frică, anxietate, ce pot, la rândul lor, înrăutăți simptomele.

Examenul obiectiv poate ajuta la diferențierea pacienților cu DCV de cei cu astm. Deseori, pacienții acuză declanșarea sau exacerbarea simptomelor la utilizarea inhalatoarelor cu pudră sau dozate, pe când forma nebulizată îmbunătățește simptomele. Pe parcursul unui atac acut, DCV se manifestă prin stridor, tahipnee, voce răgușită, disfonie, tuse, retracția musculaturii cervicale sau toracice superioare, facies anxios și pot avea acuze disproporționate cu semnele obiective.

Diagnostic diferențial. Diagnosticul diferențial pentru DCV este vast și include orice tulburare cu dispnee episodică, tuse și wheezing. Diagnosticul diferențial poate fi făcut cu:

- factori psihogeni (anxietate, depresie)
- exerciții fizice
- iritanți (extrinseci- chimici, stimuli olfactivi; intrinseci- boală de reflux gastroesofagian, rinită de reflux laringo-faringian, sinuzită)
- laringospasm, pareză sau paralizie de corzi vocale (intubație prelungită, afectarea nervilor laringean recurrent sau vag în cadrul chirurgiei toracice sau tiroidiene, idiopatic)
- factori infecțioși (epiglotită, bronșiolită, laringo-traheobronșită, laringită, abces faringian, papilomatoză laringiană)
- factori neurologici (boală de neuron motor, scleroză multiplă, miastenia gravis, boala Parkinson)
- afecțiuni pulmonare (astm bronșic, BPOC, aspirație de corpi străini, emboli pulmonari)
- afecțiuni congenitale (laringomalacie, stenoză subglotică)
- factori ocupaționali (prin inhalare de noxe)
- altele: factori reumatologici, traumatici, alergici, neoplazii, gușă tiroidiană [17].

Mecanism și factori determinanți: DCV este cel mai probabil cauzată de o hiperresponsivitate a laringelui, cu sensibilitate crescută a receptorilor laringieni senzitivi și un răspuns accentuat al închiderii glotice și a reflexului de tuse la anumiți factori declanșatori (activitate fizică, factori psihologici, iritanți). Factori declanșatori autoraportați includ infecții respiratorii de tract superior, expunere profesională, vorbit, râs, cântat, reflux gastro-esofagian, tuse, alimente, activitate fizică, rinoree posterioară, factori emoționali, mirosuri puternice sau alți iritanți din aer. Cel mai frecvent, episoadele de DCV încep și se termină brusc, prin urmare factorii declanșatori nu pot fi întotdeauna identificați [17,18].

Diagnostic. Primul pas în diagnosticul DCV implică o anamneză atentă și un examen obiectiv care să se axeze pe caracteristicile DCV. Diagnosticul poate

fi stabilit cu ajutorul laringoscopiei, efectuată în mod ideal după un test de provocare bronșică. Cea mai frecventă manifestare (în 66% din cazuri) este adducția incompletă la jumătatea inspirului. Poate fi, de asemenea, sugerată de aspectul curbei flux-volum obținută cu ajutorul spirometriei.

Examinarea endoscopică și vizualizarea corzilor vocale prin nazofibroscopie în timpul unui atac acut este standardul de aur pentru diagnosticul DCV. Prezența adducției în inspir este cheia în stabilirea diagnosticului [19].

Tratament. Managementul DCV necesită, deseori, o abordare multidisciplinară, implicând un medic de familie, pneumolog, alergolog, ORL-ist, gastroenterolog, neurolog, psihiatru sau un psiholog, logoped și un antrenor.

Medicația poate fi încercată, dar terapia pe termen lung presupune susținere psiho-socială, terapie vocală și biofeedback. Sedarea cu benzodiazepine este eficientă în cazul unor pacienți, dar cel mai frecvent tratament de durată este terapia vocală și psihoterapia.

Pacienții sunt educați despre fiziopatologia DCV, li se oferă consiliere și sunt educați cu privire la suprimarea anumitor comportamente cu impact negativ asupra laringelui (ex: tuse, terapie vocală, reeducare respiratorie și desensibilizare pentru anumiți factori iritanți. Sunt învățați diferite tehnici respiratorii, cunoscute ca și „quick-release techniques", care acționează asupra corzilor vocale, întrerupând mișcările paradoxale responsabile de simptomatologia DCV [20].

Corpii străini traheobronșici

Bronhoscopia în patologia pulmonară datorată corpilor străini are valențe diagnostice și terapeutice.

Corpul străin în căile respiratorii poate fi o masă solidă sau lichidă ce trece în căile respiratorii din afara organismului sau din alte părți ale organismului. Modul de intrare a corpului străin este inspirația sau aspirația, iar consecințele sunt variabile de la manifestări minore până la moarte subită. Corpii străini pătrund în căile respiratorii totdeauna accidental, crează un obstacol în căile respiratorii și o reacție diferită în funcție de: natura corpului străin, septicitatea lui, durata stagnării în bronșii și de vârsta pacientului.

Clasificarea corpilor străini după Kassay:
- corpi străini unidimensionali (ace)
- corpi străini bidimensionali (monede)
- corpi străini tridimensionali (fasole, minge)

Clasificarea după compoziție:
1. Substanțe anorganice:
   - metalice
   - non-metalice
2. Substanțe organice:
   - endogene (dinți)
   - origine animală (os)
   - origine vegetală (semințe, cereale)
   - origine industrială (plastic, cauciuc)

Clasificarea după consistență:
- moale, elastică, dură

Clasificare după aspectul radiografic:
- radioopace sau radiotransparente

Clasificarea după localizare:
- traheal, bronșiile primitive (mai frecvent în dreapta), arbore bronșic distal.

Un corp străin în căile respiratorii poate fi:
- acut dacă se extrage imediat sau în primele 48 de ore
- cronic dacă se extrage mai târziu (luni sau chiar ani)

Inhalarea unui corp străin la nivelul arborelui bronșic produce consecințe imediate sau la distanță.

Simptome și semne determinate de aspirația corpilor străini [21]:

- Acute: anxietate, tuse, durere, stridor, hemoptizie, vomă, tahipnee, wheesing, asfixie.
- Intermediare și cronice: tuse, durere toracică, dispnee, spută, hemoptizie, febră, bronhospasm, hipersonoritate, hiperinflație unilaterală.

Aceste manifestări pot fi frecvent corelate cu momentul aspirației corpului străin și sunt mai frecvente la copii. În momentul aspirației subite glota este deschisă la maximum, situație ce nu poate fi reprodusă mai târziu. Gradul detresei respiratorii depinde de mărimea obiectului. Obstrucția completă determină asfixie, în timp ce obiectele mai mici grade variabile de insuficiență respiratorie. Aspirația produce iritația mucoasei, tuse și dispnee.

Simptomatologia hiperacută este tipică pentru obstrucție laringiană sau traheală cînd corpul străin se deplasează în sus și în jos și determină dispnee, tuse iritativă, bronhospasm cu wheesing, cianoză, tahicardie, hipotensiune arterială și stare de șoc dacă corpul străin nu se extrage de urgență.

Managementul unui corp străin în fază acută: asigurarea ventilației, oxigen, urmată de extracția corpului străin.

În ***diagnosticul corpului străin*** anamneza este foarte importantă: momentul aspirației, natura corpului străin. Extragerea corpului străin este mai ușoară dacă se cunoaște natura corpului străin [2].

Aspectul radiologic în cazul corpului străin în fază acută poate fi:

– normal
– atelectazie
– corpul străin vizibil sau nu după cum este radioopac sau radiotransparent.

a. Aspectul endoscopic al unui corp străin în faza acută:

- vizualizarea corpului străin cu sediu mai frecvent în partea dreaptă
- inflamația este redusă sau moderată
- inflamația poate lipsi dacă momentul aspirației este foarte recent
- poate fi însoțită de bronhospasm și hipersecreție bronșică sero-mucoasă.

Toate modificările din faza acută sunt reversibile și se remit după extragerea corpului străin [22,23].

b. Aspectul endoscopic al unui corp străin în faza cronică corespunde unei inflamații cronice generate de prezența corpului străin. Corpul străin devine cronic dacă nu a fost extras imediat după aspirație, ceea ce corespunde unei perioade de 4 săptămâni. Această perioadă este mai scurtă în cazul aspirației obiectelor din cauciuc la care granulația începe în câteva zile.

Diagnosticul unui corp străin în fază cronică:

1. *Simptomatologia clinică* este caracterizată prin variabilitatea și nespecificitatea sa,de aceea diagnosticul unui corp străin în fază cronică se face cu dificultate. Clinic un corp străin în fază cronică se manifestă prin:

- tuse cronică, persistentă uneori paroxistică
- expectorație mucopurulentă sau purulentă
- spute hemoptoice sau hemoptizii
- evoluție spre supurație pulmonară.

2. *Aspectele radiologice* în cazul corpului străin în fază cronică sunt reprezentate de vizualizarea corpului străin radioopac și fenomenul Holzknecht-Jacobson (de pendulare a mediastinului), care sunt capitale pentru diagnosticul pozitiv de corp străin traheobronșic.

3. *Aspectele endoscopice*:

- vizualizarea corpului străin care frecvent este mascat de hipertrofia mucoasei bronșice realizând de multe ori un aspect tumoral (atenție la confuzia cu neoplasmul pulmonar!)
- vegetații cu aspect granulativ până la aspect pseudotumoral. Impactul corpului străin cu mucoasa bronșică duce la o reacție inflamatorie și granulație în teritoriul afectat. Întinderea reacției granulative este în funcție de timpul scurs de la aspirație dar și de tipul corpului străin. Frecvent corpii străini metalici și din plastic produc o reacție de tip granulativ ușoară în timp ce corpii străini vegetali sau cauciuc produc o granulație intensă ce endoscopic crează impresia de tumoră la prima vedere. Reacția granulativă acoperă corpul străin și agravează stenoza bronșică deja existentă. Înainte de extracția corpului străin această granulație trebuie eliminată cu pensa de biopsie pentru a avea acces la corpul străin. În majoritatea cazurilor țesut granulomatos rămâne chiar și după extracție, stenozează bronșia și impune altă bronhoscopie de control pentru dezobstrucție și extragerea acestui țesut. Aceste manopere sunt frecvent sângerânde din cauza hipervascularizației și friabilității țesutului de granulație ce se formează pe lângă corpul străin.
- hemoragii bronșice sau sângerări. Efectul iritativ asupra mucoasei bronșice cauzat de corpul străin poate determina hemoragii bronșice medii ce ingreunează extracția corpului străin. Atingerea cu pensa de biopsie amplifică hemoragia și împiedică vizualizarea. În aceste condiții trebuie să asigurăm hemostaza prin aspirații repetate și tamponament cu adrenalină. În aceste condiții extracția corpului străin trebuie temporizată.
- inflamația bronșică. În majoritatea cazurilor

corpul străin endobronșic este însoțit de o reacție inflamatorie în jur. Adesea mucoasa întregului arbore bronșic este afectată dar semnele inflamatorii sunt mai accentuate la locul unde se află corpul străin. Inflamația hipertrofică stenozează bronșia și determină supurație retrostenotică. În cazul în care corpul străin este inclavat mult timp inflamația devine cronică și persistă mult timp după extracția corpului străin.

• hipersecreția bronșică este cauzată de efectul iritativ al corpului străin. Secrețiile purulente acoperă corpul străin în suprafață și accentuează obstrucția bronșică. De multe ori supurația bronșică sau abcesul pulmonar constituie indicația de bronhoscopie și corpul străin este o surpriză endoscopică, de aceea potențiala prezență a corpului străin endobronșic trebuie să o avem în minte când bronșia este obturată de puroi. În alte cazuri hipersecreția și retenția secrețiilor bronșice purulente retrostenotic determină acumularea lor, extensia inflamației la plămân și pleură cu complicații ca abces pulmonar sau empiem pleural. Infecția, retenția de secreții și persistența supurației cronice pot duce la dezvoltarea de bronșiectazii secundare corpului străin. Odată ce corpul străin este dislocat secrețiile bronșice reținționate sunt evacuate brusc, determinând inundație bronșică și necesitând bronhoaspirații repetate și lavaj bronșic.

• stenoze bronșice – se dezvoltă în fiecare caz de corp străin aspirat întrucât acesta cauzează prin el însuși îngustarea căilor respiratorii. Deorece corpul străin cronic este acompaniat de granulație, inflamație și hipersecreție bronșică stenoza este întâlnită întotdeauna.

• ulcerații ale mucoasei bronșice - dacă corpul străin la locul impactului erodează mucoasa și determină tulburări locale de circulație, apar ulcerații care pot avea margini ascuțite sau formă de crater, pot avea suprafață netedă sau granulată și acoperită uneori de secreții. Extragerea corpului străin conduce la vindecarea spontană.

Diagnosticul diferențial se face cu: crup, astm, bronșită, pneumonie, neoplasm bronhopulmonar, tuberculoză.

Opțiunile terapeutice în cazul corpilor străini aspirați sunt:

• bronhoextracție cu bronhoscop flexibil sau rigid, extracție prin intervenție chirurgicală deschisă. Metoda optimă este combinarea fibrobronhoscopiei cu bronhoscopia rigidă pentru a crea cea mai bună șansă pentru succesul terapeutic [24].

Extracția corpilor străini

În timp ce corpii străini (fig. 5.2) aspirați recent cu simptmatologie recentă trebuie extrași cât mai curînd posibil, factorul timp este secundar în extracția corpilor străini cronici. După anestezie și premedicație cu Diazepam sau Midazolam și atropină (pericol de reacție vagală la corpii străini inclavați în bronșie) se intubează, se aspiră secrețiile și se selectează instrumentarul corespunzător după natura corpului străin. Pensa boantă sau aligator este aleasă pentru excizia țesutului de granulație sau electrocauterizare. După extracția corpului străin se aspiră secrețiile purulente și hemoptoice. Controlul endoscopic după extracția corpului străin se face după aproximativ o săptămână și este obligatoriu.

În concluzie aspirația corpilor străini este un episod periculos ce poate fi diagnosticat printr-o anamneză corectă, un examen clinic minuțios, radiologic și prin tehnici endoscopice moderne. Recunoașterea promptă și tratamentul precoce diminuează incidența complicațiilor și cresc eficacitatea terapeutică în cursul extracției pe cale bronhoscopică. Peste 80% din corpii străini pot fi extrași fără intervenție chirurgicală reducându-se astfel rata complicațiilor pe termen lung [23].

Bronhoscopia diagnostică și terapeutică pentru corpii stăini endobronșici este o tehnică sigură și eficace, eficiența ei depinzând de diagnosticul precoce, de mijloacele tehnice și de experiența bronhologului.

Boala de reflux gastro-esofagian

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) cuprinde totalitatea simptomelor și complicațiilor produse de refluxul conținutului gastric în esofag.

BRGE este clasificată în funcție de aspectul mucoasei esofagiene, evidențiată la endoscopia superioară, în urmatoarele:

• Esofagita erozivă – se caracterizează prin leziuni vizibile endoscopic în mucoasa esofagiană distală cu sau fără simptome supărătoare de BRGE.

• Boala de reflux neerozivă – se caracterizează

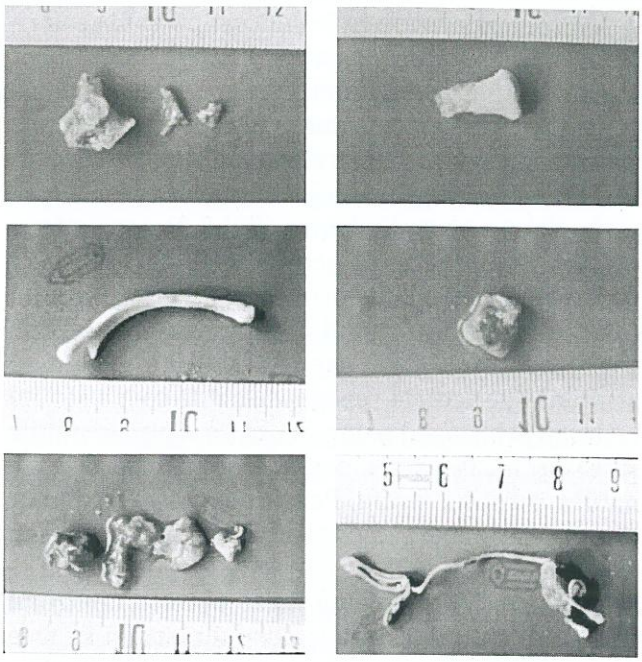


Fig.5.2. Corpi străini din colecția clinicii Pneumoftiziologie „Leon Daniello" Cluj-Napoca

prin prezența simptomelor supărătoare ale BRGE, însă fără leziuni vizibile ale mucoasei esofagiene vizibile endocopic.

Episoadele de reflux fiziologic apar de obicei postprandial, sunt de scurtă durată și apar rar în timpul somnului.

Prevalența estimată a BRGE este de aproximativ 10 până la 20%. Cu toate acestea, estimările prevalenței sunt limitate de presupunerea că arsurile la stomac și / sau regurgitarea sunt singurii indicatori ai bolii [25].

Simptomele clasice ale BRGE sunt arsurile la stomac (pirozis) și refluxul. Alte simptome ale BRGE includ disfagia, durerea toracică, aciditate, senzație de nod în gât, odinofagia, simptomele extraesofagiene (de exemplu: tuse cronică, disfonie, respirație șuierătoare) și rareori greață.

Diagnosticul BRGE se poate baza numai pe simptomele clinice la pacienții cu simptome clasice. La pacienții fără simptome clasice de BRGE, alte tulburări trebuie excluse înainte de a atribui simptomele BRGE. Este necesară o evaluare suplimentară la pacienții selectați cu suspiciune de BRGE pentru a exclude etiologiile alternative, pentru a confirma diagnosticul de BRGE și pentru a evalua complicațiile (de exemplu, esofagul Barrett) [26].

Endoscopia superioară cu biopsie se impune la prezentarea pacienților:

- cu sindrom esofagian tip BRGE cu disfagie sau alte semne de alarmă
- imagistica anormală a tractului gastrointestinal superior
- factori de risc pentru esofagul Barrett
- pentru a evalua pacienții cu suspiciune de BRGE care nu au răspuns la un studiu empiric a terapiei de două ori pe zi cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP).

Caracteristicile de alarmă sugestive pentru o afecțiune malignă gastro-intestinală includ:

- debut de dispepsie la pacientul ≥ 60 de ani
- semne de hemoragie digestiva (hematemeză, melenă, hematochezie, sângerare ocultă în scaun)
- anemie feriprivă
- anorexie
- pierderea în greutate inexplicabilă
- disfagie
- odinofagia
- vărsături persistente
- istoric de cancer gastrointestinal la o rudă de gradul I.

Monitorizarea ambulatorie a pH-ului se efectuează pentru a confirma diagnosticul de BRGE la pacienții cu simptome persistente de BRGE, în ciuda terapiei cu IPP. La pacienții cu suspiciune de BRGE, cu durere toracică și / sau disfagie și cu endoscopie superioară normală, se impune efectuarea unei manometrii esofagiane pentru a exclude o tulburare de motilitate esofagiană. Manometria este, de asemenea, efectuată pentru a evalua funcția peristaltică esofagiană înainte de intervenția chirurgicală antireflux. Monitorizarea/ managementul pacienților cu BRGE se bazează pe frecvența și severitatea simptomelor și pe prezența esofagitei erozive sau a esofagului Barrett pe endoscopie superioară.

Tratamentul bolii de reflux

Se indică modificarea stilului de viață și a dietei la toți pacienții cu BRGE.

La pacienții cu simptome ușoare și intermitente (mai puțin de două episoade pe săptămână) de BRGE care nu sunt tratate și nu prezintă dovezi ale esofagitei erozive sau ale esofagului Barrett, se recomandă după cum este necesar, antagoniști ai receptorilor de histamină 2 cu doze mici. Antiacide concomitente și / sau alginat de sodiu pot fi utilizate dacă simptomele apar mai puțin de o dată pe săptămână.

Pentru pacienții cu simptome persistente, se crește doza de antagonisti ai receptorilor de histamina 2 la doza standard, de două ori pe zi timp de cel puțin două săptămâni.

Pentru pacienții cu esofagită erozivă se indică un tratament inițial cu doză standard de IPP odată/zi. Pentru cei cu simptomatologie frecventă și severă sau pentru cei cu esofag Barrett, se va indica tot IPP în doză standard o dată pe zi. Dacă simptomatologia este recurentă în 3 luni de la efectuarea tratamentului de supresie acidă gastrică, este necesară continuarea pe termen lung a tratamentului cu IPP. În cazurile de recurența după 3 luni, pacientul va primi din nou un tratament de 8 săptămâni cu IPP [27].

BIBLIOGRAFIE

1. Schmitt P, Dalar L, Jouneau S, Toublanc B, Camuset J, Chatte G, et al. Respiratory Conditions Associated with Tracheobronchomegaly (Mounier-Kuhn Syndrome): A Study of Seventeen Cases. Respiration. 2016;91(4):281-7

2. Simon M, Vremaroiu P, Andrei F. Mounier-Kuhn syndrome. J Bronchology Interv Pulmonol. 2014 Apr;21(2):145-9

3. Odell DD, Shah A, Gangadharan SP, Majid A, Michaud G, Herth F, et al. Airway stenting and tracheobronchoplasty improve respiratory symptoms in Mounier-Kuhn syndrome. Chest. 2011 Oct;140(4):867-73

4. Kheir F, Fernandez-Bussy S, Gangadharan SP, Majid A. Excessive Dynamic Airway Collapse or Tracheobronchomalacia: Does It Matter? Arch Bronconeumol. 2019; 55(2):69-70

5. Ernst A, Majid A, Feller-Kopman D, et al. Airway stabilization with silicone stents for treating adult tracheobronchomalacia: a prospective observational study. Chest. 2007 Aug;132(2):609-16

6. Murgu SD, Colt HG. Complications of silicone stent insertion in patients with expiratory central airway collapse. Ann Thorac Surg. 2007; 84(6):1870-7

7. Gangadharan SP, Bakhos CT, Majid A, et al. Technical aspects and outcomes of tracheobronchoplasty for severe tracheobronchomalacia. Ann Thorac Surg. 2011 May;91(5):1571-4

8. Patout M, Mylott L, Kent R, et al. Trial of Portable Continuous Positive Airway Pressure for the Management of Tracheobronchomalacia. Am J Respir Crit Care Med. 2016 May;193(10):e57

9. Murgu SD, Colt HG. Treatment of adult tracheobronchomalacia and excessive dynamic airway collapse : an update. Treat Respir Med. 2006;5(2):103-15

10. Salik I, Paul M. Tracheoesophageal Fistula. [Updated 2020 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Disponibil la: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535376/

11. Chen Y-H, Li S-H, Chiu Y-C, et al. Comparative study of esophageal stent and feeding gastrostomy/jejunostomy for tracheoesophageal fistula caused by esophageal squamous cell carcinoma. PLoS One. 2012;7(8):e42766

12. Bibas BJ, Cardoso PFG, Minamoto H, et al. Surgery for intrathoracic tracheoesophageal and bronchoesophageal fistula. Ann Transl Med. 2018;6(11):210

13. Zhou C, Hu Y, Xiao Y, Yin W. Current treatment of tracheoesophageal fistula. Ther Adv Respir Dis 2017;11(4):173-180

14. Dunn NM, Katial RK, Hoyte FCL. Vocal cord dysfunction: a review. Asthma Res Pract. 2015 Sep 22;1:9

15. Hoyte FC. Vocal cord dysfunction. Immunol Allergy Clin N Am. 2013;33(1):1-22

16. Morris MJ, Allan PF, Perkins PJ. Vocal cord dysfunction: etiologies and treatment. Clin Pulm Med. 2006;13(2):73-86

17. Hicks M, Brugman SM, Katial R. Vocal cord dysfunction/paradoxical vocal fold motion. Prim Care. 2008;35(1):81-103

18. Ulmeanu R, Mihaltan FD, Cordos I, Ulmeanu ID. Actualități în endoscopia toracică diagnostică și terapeutică. București: Editura Universitară Carol Davila; 2009

19. Szekely E, Farkas E. Pediatric Bronchology, Budapest: Akademiai Kiado; 1978

20. Haranguș A, Șimon M. Flexible bronchoscopy in foreign body removal. Pneumologia. 2018;67:23-6

21. Feinsilver SH, Fein AM. Textbook of Bronchoscopy. Baltimore: Williams & Wilkins;1995

22. Herth FJF. Clinical presentation, diagnostic evaluation, and management of central airway obstruction in adults. UpToDate 2020. Disponibil la https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnostic-evaluation-and-management-of-central-airway-obstruction-in-adults

23. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, et al. Symptom management in patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5 Suppl):e455S-e497S

24. Boyd M, Rubio E. The utility of interventional pulmonary procedures in liberating patients with malignancy-associated central airway obstruction from mechanical ventilation. Lung. 2012 Oct;190(5):471-6

25. Vakil N, van Zanten S V, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol. 2006 Aug;101(8):1900-20

26. Bytzer P, Jones R, Vakil N, et al. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2012 Dec;10(12):1360-6

27. Kahrilas PJ. Clinical manifestations and diagnosis of gastroesophageal reflux in adults. UpToDate 2021. Disponibil la https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-gastroesophageal-reflux-in-adults

6

PNEUMONIILE

Nicoleta Ştefania Motoc

Definiţie: reprezintă o infecţie acută a parenchimului pulmonar (bronhiolele terminale, alveole şi interstiţiul pulmonar). Poate afecta unul sau amândoi plămânii, fiind cauzată de bacterii, virusuri sau fungi.

Deoarece pneumoniile cuprind mai multe entităţi clinice (în funcţie de locul de infectare, agentul etiologic) este necesar să ne oprim pentru început asupra câtorva definiţii.

Terminologie [1]

Pneumonia comunitară (dobândită în comunitate) – infecţie acută a parenchimului pulmonar dobândită în afara unităţilor medicale, în comunitate

Pneumonia nozocomială – infecţie acută a parenchimului pulmonar dobândită în spital. Această noţiune include pneumonia dobândită în spital (hospital-acquired pneumonia) şi pneumonia de ventilator (ventilator associated pneumonia).

Pneumonia dobândită în spital – infecţie acută a parenchimului pulmonar ce apare ≥ 48 ore după internare (include pneumonia de ventilator)

Pneumonia de ventilator – pneumonia care apare la un pacient la ≥ 48 ore după intubaţia orotraheală

Pneumonia asociată îngrijirilor medicale – termen retras, se folosea pentru pneumonia dobandită în centrele de îngrijire (azile de bătrâni, centre de hemodializă) sau după o spitalizare recentă.

Pneumonia la imunodeprimaţi – survine la pacienţii cu imunitatea compromisă (ex. HIV/SIDA, transplantaţi, chimio/radioterapie). Entitate particulară prin severitatea ei, prin etiologia specifică.

Epidemiologie: Pneumonia sau infecţia parenchimului pulmonar este o problemă majoră de sănătate publică, cu mortalitate ridicată chiar şi în rândul pacienţilor tineri (până la 15%). Incidenţa anuală a bolii este de 10 cazuri la 1000 de locuitori, afectând cu precădere vârstele extreme (< 5 ani, > 65 ani) în sezonul rece şi în timpul epidemiilor de gripă. Pneumonia este cea mai frecventă afecţiune care agravează o boală cronică. Reprezintă a 6-a cauză de deces în SUA. În Europa mortalitatea secundară pneumoniei atinge 19.8 / 100 000 în rândul bărbaţilor şi 6.9 / 100 000 în rândul femeilor, România situându-se pe locul trei în ceea ce priveşte mortalitatea ridicată în rândul bărbaţilor cu 29.8 / 100 000 după Slovacia 37.0 / 100 000 si Polonia 32.5 / 100 000. Riscul de deces creşte o dată cu necesitatea spitalizării şi atinge un maxim de 50% la persoanele care necesită internare în secţia de terapie intensivă [2,3].

Etiologie: Cei mai frecvenţi agenţi etiologi sunt: *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae,*

Mycoplasma pneumoniae, Staphylococcus aureus, Legionella species, Chlamydia pneumoniae și *Moraxella catarrhalis*. De cele mai multe ori patogenii bacterieni coexistă cu cei virali și cum nu există teste suficient de sensibile pentru a pune în evidență infecția virală, recomandările actuale prevăd tratamentul concomitent și pentru o posibilă infecție bacteriană. În prezența factorilor de risc (boli cronice, spitalizări repetate trebuie avuți în vedere și Staphylococcus aureus meticilino-rezistent (MRSA), Pseudomonas Spp. și Enterobacteriaceae multidrog rezistent [4].

Clasificare: În funcție de etiologie putem clasifica pneumoniile în [1]:

- ***Pneumonii atipice*** – cauzate de bacterii atipice: Legionella spp, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci și Coxiella burnetii
- ***Pneumonia de aspirație*** – apare în urma aspirației lichidelor gastrice ce conțin bacterii și/ sau au un pH scăzut sau conțin substanțe exogene (ex particule de alimente, lichide)
- ***Pneumonia chimică*** – rezultă în urma aspirației de substanțe (ex. ac gastric) ce provoacă o reacție inflamatorie la nivelul căilor aeriene inferioare independent de infecția bacteriană
- ***Pneumonia bacteriană de aspirație*** – infecție acută cauzată de inocularea unei mari cantități de bacterii la nivel pulmonar prin aspirația conținutului gastric
- ***Pneumonia virală asociată infecției SARS-COV2*** – infecție a parenchimului pulmonar asociată infecției SARS-COV2

Etiopatogenie: Pneumonia reprezintă o infecție a parenchimului pulmonar cauzată de patogeni virali sau bacterieni transmiși, cel mai frecvent pe cale aeriană (inhalare). Pentru a putea pătrunde în plămâni (arborele bronșic si alveole) și a declanșa infecția o particulă trebuie să aibă diametrul sub 5 mm. O singura particulă infectantă este suficientă pentru a declanșa boala. Pe această cale se transmit: virusul gripal, Legionella, Chlamydia și Histoplasma. După inhalare agenții patogeni colonizează nazofaringele, apoi prin microaspirație ajung la nivel pulmonar. Atunci când cantitatea de inoculum este suficientă și/sau mecanismele de apărare a gazdei sunt defecte, apare infecția. Replicarea bacteriilor, producția factorilor de virulență și răspunsul imun al gazdei conduc la inflamație și alterarea parenchimului pulmonar rezultând pneumonia. Acest dezechilibru între virulența agenților patogeni și apărarea locală/ sistemică este considerat, în mod clasic principalul mecanism etiopatogenetic.

Odată cu identificarea microbiomului pulmonar a apărut o nouă teorie asupra mecanismelor de producere a etiopatogeniei. Asemeni florei oronazale și la nivelul alveolelor se găsesc germeni comensali: specii anaerobe (prevotella și veillonella) și anumite specii de streptococi microaerofili. Pentru a se replica germenii aspirați(exogeni) trebuie să concureze cu flora deja existentă, care se presupune ca ar modula răspunsul imun al gazdei la agentul etiologic inhalat. Cum germenii din microbiom nu pot fi cultivați prin metode obișnuite, ei nu pot fi identificați, de unde și rata scăzută de identificare a agenților etiologici în cazul unei pneumonii. Dacă această teorie se dovedește adevărată o disbioză la nivelul microbiomului alveolar ar putea fi un factor favorizant al pneumoniei [1,2,4].

Alte modalități de transmitere a infecției (apariție a pneumoniei) sunt:

- ***Aspirația*** – anumiți gemeni se găsesc în mod tranzitor in orofaringe (*Streptococcus pneumoniae, streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Moraxella catarrhalis*, unii germeni anaerobi) și sunt aspirați în timpul somnului în căile aeriene subglotice, în cantități mici. Când, din varii motive crește cantitate aspirată (toxicomanie, epilepsie, alcoolism, accidente vasculare, anestezie generală) apar infecțiile pulmonare. Trebuie avut în vedere că la pacienții cu imunosupresie, și la vârstnici se modifică flora ce colonizează orofaringele fiind cu precădere reprezentată de germeni gram negativi.
- ***Diseminare hematogenă*** – pe cale sanguină infecția se propagă spre plămân de la un focar extrapulmonar (cutanat, dentar, cardiac). Staphylococcus aureus este cel mai frecvent germene care se propagă pe aceasta cale.
- ***Inoculare directă*** – prin înjunghiere sau răspândirea de la focare adiacente sunt căi de transmitere rar întâlnite [3].

Așa cum am văzut pneumonia este practic consecința dezechilibrului dintre virulența agentului etiologic și susceptibilitatea crescută la infecții a gazdei.

Factorii de risc pentru apariția pneumoniilor sunt reprezentați de:

- alcoolismul cronic,
- toxicomania,
- transplantul de organe,
- fumatul,
- bolile cronice (astmul, bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), bronșiectaziile, insuficiența renală, insuficiența cardiacă, ciroză hepatică etc.),
- bolile maligne,
- tratamentul oncologic (neutropenia),
- diabetul zaharat,
- boli neurologice (accidentul vascular cerebral, scleroza laterală amiotrofică) ce predispun la tulburări de deglutiție favorizând aspirația,
- rezidența în instituții de îngrijire,
- vârsta înaintată sau foarte precoce

Într-un studiu efectuat de Ramirez și colegii în ceea ce privește caracteristicile pacienților spitalizați cu pneumonie în SUA, majoritatea aveau peste 85 ani, iar dintre comorbidități cea mai frecventă comorbiditate întâlnită a fost BPOC-ul, urmată de insuficiența cardiacă și accidentul vascular cerebral (AVC) [5]. În funcție de anumite condiții epidemiologice și/sau prezența factorilor de risc Ramirez și colaboratorii sintetizează cei mai frecvenți agenți etiologici (tabel 6.1).

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv se realizează prin coroborarea datelor clinice și paraclinice:

a. *Clinic*: Tabloul clinic este puțin specific, simptomele fiind comune infecțiilor tractului respirator inferior. Confirmarea diagnosticului necesită efectuarea radiografiei toracice.

Sugestive pentru o pneumonie sunt:

- Starea generală alterată
- Febră ridicată care persistă mai mult de trei zile, în ciuda tratamentului simptomatic.
- Frisoanele – apar atunci când ascensiunea termică este foarte rapidă
- Tusea este cel mai frecvent simptom respirator fiind prezentă în până la 80% din cazuri. Poate fi seacă sau productivă cu expectorație ușor hemoptoică uneori, foarte rar, hemoptizie francă.
- Durerea toracică, „junghiul toracic" apare la un număr mic de pacienți și de obicei trădează prezența unei pleurite.
- Dispneea – frecventă în formele severe de pneumonie, însoțită de tahi/polipnee
- Auscultatoric pulmonar: focar de condensare cu diminuarea murmurului vezicular și raluri crepitante tributare zonei de condensare;

Uneori infecțiile de căi aeriene superioare (rino-sinuzitele) pot preceda sau chiar însoți o pneumonie în special în cazul pneumoniilor cu germeni atipici(Mycoplasma, Chlamydia). Debutul bolii poate fi acut în plină stare de sănătate sau insidios pe parcursul a câtorva zile. La pacienții vârstnici tabloul clinic este puțin zgomotos, manifestările respiratorii sunt discrete sau chiar absente. Apar însă tulburări ale stării de conștientă până la comă, anorexie severă cu scădere ponderală semnificativă, astenie severă și agravarea unor boli cronice preexistente.

b. *Diagnosticul paraclinic* este reprezentat de diagnostic imagistic și etiologic (punerea în evidentă a germenului).

Radiografia de torace este necesară pentru confirmarea diagnosticului: pune în evidență infiltratului pulmonar nou apărut. De asemenea detectează colecțiile pleurale, ajută în excluderea altor diagnostice diferențiale și la monitorizare bolii. În mare majoritate a cazurilor radiografia de torace prezintă modificări. În cazul unei radiografii normale (la pacienții cu imunosupresie severă, stadii precoce ale bolii), pentru a crește sensibilitatea și precizia examinării se poate repeta la 24-48 ore. Clasic aspectul radiologic al unei pneumonii este reprezentate de: o opacitate densă cu bronhogramă aerică, localizată la nivelul unui segment, lob sau chiar plămân (fig. 6.1). În cazul pneumoniilor cu germeni atipici aspectul este de infiltrate interstitiale difuze bilateral (fig. 6.2).

Computer tomografia de torace (CT torace) (nativ sau cu substanță de contrast) se recomandă doar în cazul unei incertitudini diagnostice, evoluții

Tabel 6.1. Cei mai frecvenți agenți etiologici ai pneumoniilor în funcție de prezența factorilor de risc [adaptat după 6]

Alcoolismul	*Streptococcus pneumoniae*, oral anaerobes, *Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter spp, Mycobacterium tuberculosis*
BPOC și/sau tabagismul cronic	*Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Legionella species, S. pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Chlamydia pneumoniae*
Aspirația	Gram-negative enteric pathogens, oral anaerobes
Abcesul pulmonar	CA-MRSA, anaerobi ai cavității bucale, pneumonie fungică endemică, *M. tuberculosis*, Mycobacterii atipice
Expunerea la lilieci sau excremente de păsări	*Histoplasma capsulatum*
Expunerea la păsări	*Chlamydia psittaci*, gripă aviară
Expunerea la iepuri	*Francisella tularensis*
Expunerea la animale de fermă sau pisici	*Coxiella burnetti* (febra Q)
Infecția HIV stadiu incipient	*S. pneumoniae, H. influenzae, M. tuberculosis*
Infecția HIV (stadiu tardiv)	*Pneumocystis jirovecii, Cryptococcus, Histoplasma, Aspergillus, atypical mycobacteria (în special Mycobacterium kansasii), P. aeruginosa, H. influenzae*
Călătorie cu două săptămânii anterioare	*Legionella species*
Călătorii sau domicilii temporare în anumite zone • Sud-vestul SUA • S-E sau estul Asia • Peninsula Arabică	 • *Coccidioides species*, hantavirus • *Burkholderia pseudomallei*, avian (H5N1, H7N9)gripal, SARS coronavirus • Middle East respiratory syndrome coronavirus
În cazul unei epidemii de gripă în comunitate	*Influenza, S. pneumoniae, Staphylococcus aureus, H. influenzae*
Tuse convulsive cel puțin 2 săptămâni cu vărsătură post tuse	*Bordetella pertussis*
Boli pulmonare structurale ex : bronșiectaziile	P. *aeruginosa, Burkholderia cepacia, S. aureus*
Utilizare de droguri intravenoase	*S. aureus, anaerobes, M. tuberculosis, S. pneumoniae*
Obstrucție endobronșică	*Anaerobes, S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus*
În cazul suspiciunii de bioterrorism	*Bacillus anthracis* (anthrax), *Yersinia pestis* (plague), *Francisella tularensis* (tularemia)

nefavorabile sau a unei suspiciunii înalte de neoplasm bronhopulmonar (pneumoniile recidivante, în special cu aceeași localizare trebuie suspectat un proces proliferativ pulmonar). În funcție de etiologie aspectul poate varia. În cazul unei pneumonii secundare infecției cu coronavirus 2019, CT-ul de torace nativ pune în evidență multiple focare de sticlă mată („ground glass"), distribuite cu precădere în periferia plămânilor și la nivelul lobilor inferiori (fig. 6.3). Uneori se pot observa zone de condensare alveolară, semn de suprainfecție bacteriană.

Diagnosticul etiologic – presupune identificarea agentului etiologic și este o parte importantă a diagnosticului pozitiv în pneumonii. Din păcate, în practica curentă etiologia pneumoniilor este precizată doar într-un sfert din cazuri. Cu toate acestea el trebuie obținut ori de câte ori este posibil. Trebuie subliniat că, punerea în evidență a agentului etiologic nu trebuie să întârzie inițierea tratamentului. În lipsa etiologiei se va iniția o terapie antibiotică empirică.

Agentul etiologic poate fi izolat prin:

1. Efectuarea examenului bacteriologic din:

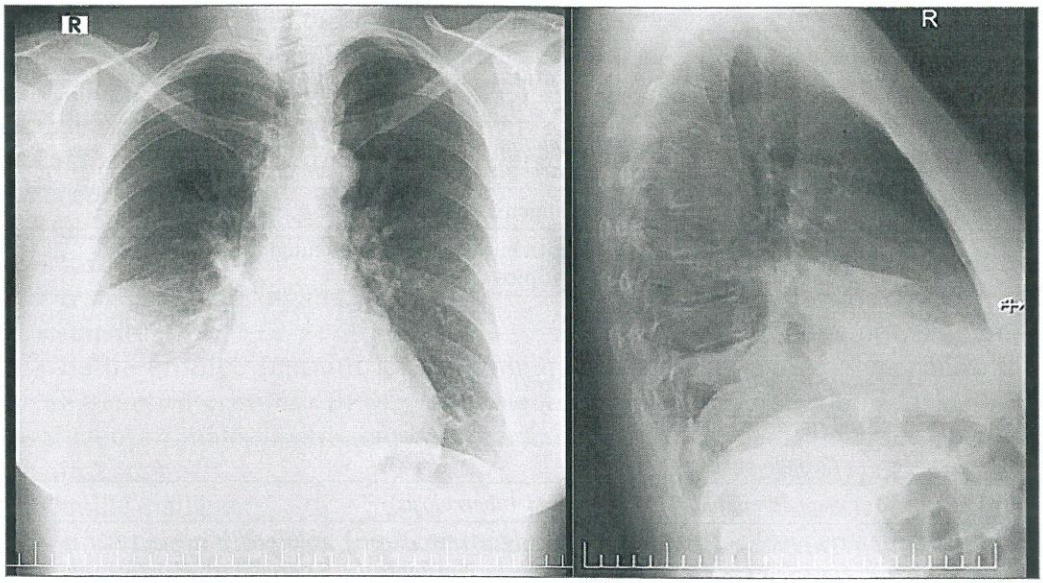


Fig.6.1. Pneumonie pneumococică lob inferior drept cu reacție pleurală moderată (profil postero-anterior și lateral drept). Sursa imaginii: Departamentul de Radiologie, Spitalul Clinic de Pneumologie „Leon Daniello", Cluj-Napoca

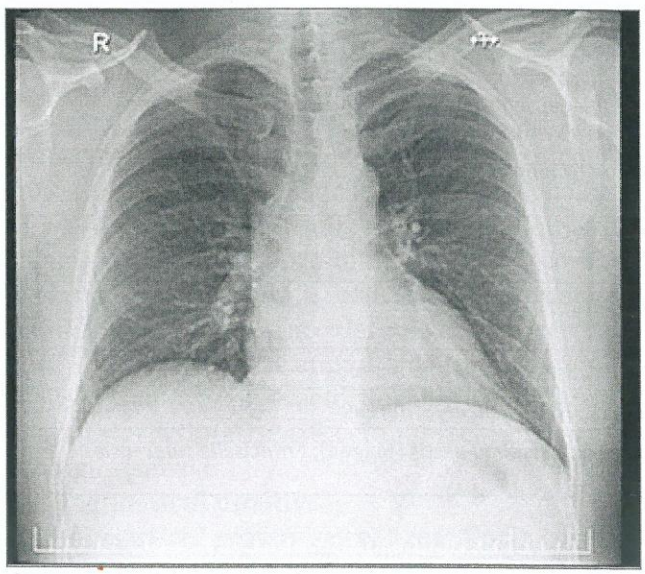


Fig.6.2. Pneumonie interstițială. Sursa imaginii: Departamentul de Radiologie, Spitalul Clinic de Pneumologie „Leon Daniello", Cluj-Napoca

- sputa spontană sau indusă, atunci când pacientul nu prezintă expectorație
- aspiratul traheobronșic
- bronhoscopie cu lavaj bronșioloalveolar
- biopsie (atunci când este cazul)
- examenul lichidului pleural.

2. Evidențierea antigenelor urinare- antigene Legionella pneumophila tip I (este negativ pentru alte tulpini de legionella) și Streptococcus Pneumoniae.

3. Sânge:

a. Hemoculturi. În general se recomandă recoltarea a două probe, de preferat înainte de inițierea tratamentului antibiotic.

b. Dozări serologice: IgM și IgG anti-Mycoplasma, anti-Chlamydia și anti-Legionella

La pacienții ce primesc tratament ambulator de cele mai multe ori evaluarea unei pneumonii se rezumă la efectuarea unei radiografii incidență postero-anterioară și laterală (profil drept sau stâng), terapia antibiotică fiind începută empiric. Noul ghid recomandă evaluare radiologică de control (la 4-6 săptămâni) doar în cazul unei evoluții nefavorabile.

Pentru pacienții internați se recomandă efectuarea examenului de spută (în special la cei cu suspiciune de pneumonie cu MRSA sau Pseudomonas aeruginosa), hemoculturi ($t > 38,5^0C$) hemoleucogramă, proteina C reactivă și biochimie. Nu se recomandă utilizarea procalcitoninei ca marker pentru inițierea terapie antibiotice.

Diagnosticul diferențial se realizează cu [1,2,4,5]:

1. ***Infecțiile de căi aeriene superioare*** – se caracterizează prin febră, tuse, rinoree, faringita în prezența absenței semnelor de focar sau a mo-

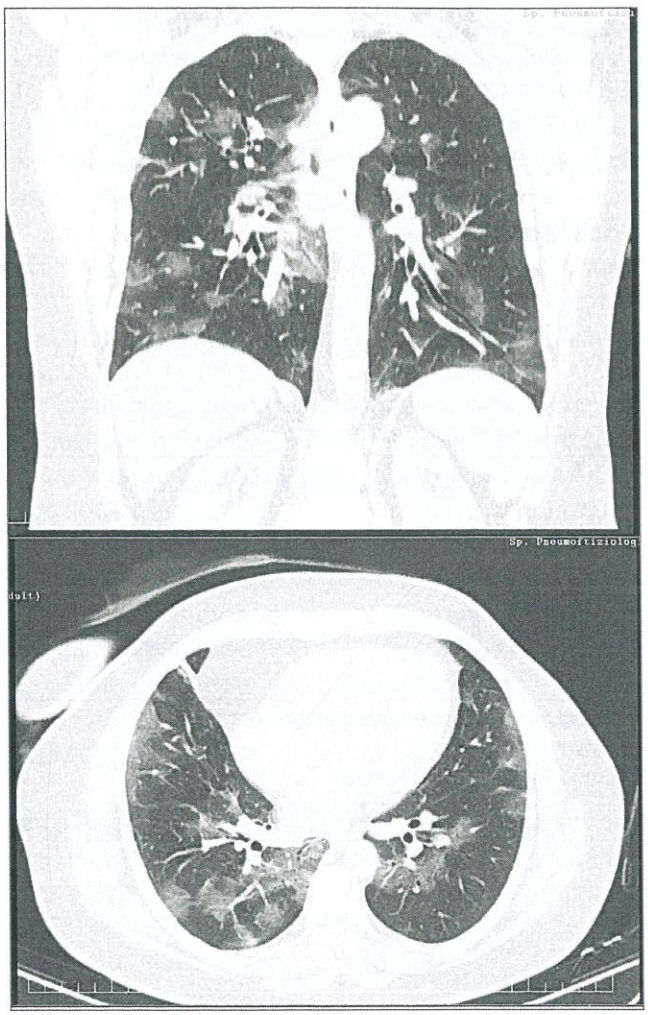


Fig.6.3. Computer tomografia unui pacient cu Mycoplasma pneumonie asociată infecției SARS-CoV2. Departamentul de Radiologie, Spitalul Clinic de Pneumologie „Leon Daniello", Cluj-Napoca

dificărilor radiologice. Infecțiile de căi aeriene pot precede pneumonia

2. ***Traheobronșită/Bronșită acută*** – Reprezintă infecția a căilor aeriene mari. Se caracterizează prin tuse seacă, intermitent productivă ce urmează după o infecție a căilor aeriene superioare. În general nu se asociază cu alterarea stării generale, iar radiografia este în limite normale.

3. ***Exacerbarea acută a unei bronhopneumopatii cronice obstructive (BPOC)*** – se caracterizează prin agravarea simptomelor respiratorii (accentuare tusei, creșterea cantității de spută expectorată, a vâscozității și a purulenței) dincolo de variabilitatea de zi cu zi. Radiografia este în limite normale

4. ***Exacerbarea astmului bronșic*** – se caracterizează prin prezența tusei în general accentuată în timpul nopții, dispnee, fără semne de focare, radiografie normală.

5. ***Exacerbarea bronșiectaziilor*** – agravarea tusei, creșterea cantității de spută și accentuarea dispneei la un pacient cu bronșiectazii obiectivate confirmate în antecedente tranșează diagnosticul.

6. ***Infecții pulmonare fungice*** – apar în general la pacienții imunodeprimați, neutropenici, sau la pacienții intubați și ventilați mecanic.

7. ***Gripa*** – se caracterizează prin febră, tuse cu debut acut, la care se adaugă simptome sistemice pronunțate: mialgii, artralgii, frisoane. Pneumonia poate complica o infecție cu virus gripal.

8. ***Infecția SARS-COV2*** – tabloul clinic asemănător cu cel al gripei, evoluția este însă mult mai rapidă și de multe ori nefavorabilă.

9. ***Trombembolismul pulmonar*** – clinic pacientul prezintă tuse, dispnee acută, durere de tip pleuritic, hemoptizie. Trebuie căutați factori de risc pentru o embolie pulmonară (neoplazii concomitente, intervenții chirurgicale recente, imobilizare prelungită). La examenul obiectiv se poate constata tahicardie, tahipnee și edem unilateral la nivelul gambei.

10. ***Neoplasmul pulmonar*** – în general debutul este insidios, marcat de tuse cronică, uneori hemoptoică, scădere ponderală. Un tablou acut ce impune la diagnostic diferențial cu pneumonia este în momentul în care se suprainfectează bacterian.

11. ***Pneumoniile interstițiale difuze PID*** – sunt mai multe pneumonii interstițiale difuze ce se pot prezenta ca și o pneumonie bacteriană printre care: pneumonita acută de hipersensibilitate, pneumonită eozinofilică, pneumonia criptogenică în organizare, sarcoidoza, pneumopatiile asociate bolilor sistemice.

12. ***Atelectazia*** – reprezintă colabarea unei porțiuni din plămân ca urmare a unei obstrucții bronșice sau compresii extrabronșice (tumoră, adenopatii). Efectuarea CT de torace tranșează diagnosticul și evidențiază cauza obstrucției.

13. ***Pneumonia de aspirație sau pneumonia chimică*** – reprezintă aspirarea de substanțe care sunt toxice pentru parenchimul pulmonar (acid gastric, conținut gastric) și duc la inflamarea acestuia plus opacități pe radiografia de torace. Modificările radiologice apar în zonele dependente de gravitație ale plămânilor (baza plămânilor, segmentele posterioare). Spre deosebire de pneumonia de aspirație, în pneumonia chimică se constată o ameliorarea rapidă a stării de generale.

14. ***Insuficiență cardiacă cu edem pulmonar acut*** – se caracterizează prin dispnee cu debut brusc, tuse seacă mai ales la efort și în clinostatism, sau spumoasă, rozată. Examenul obiectiv pune în evidență turgescența jugularelor, raluri crepitante bazale bilaterale și edeme periferice. Radiologic, se surprinde aspectul clasic în „aripi de fluture", cardiomegalie, colecții pleurale bilaterale, liniile Kerley.

15. ***Pneumopatii asociate consumului de țigări electronice sau produse cu vaping*** – trebuie avută în vedere la pacienții cu simptome respiratorii (febră, tuse, dispnee și durere toracică) ce utilizează țigări electronice. Simptomele sunt asemănătoare celor dintr-o pneumonie, însă se mai pot asocia și simptome digestive (greață, vărsături, diaree și dureri abdominale).

16. ***Pneumopatii induse de medicamente*** – Consumul anumitor medicamente (nitrofurantoin, amiodaronă, daptomicină, metotrexat, bleomicină sau gemcitabina) pot cauza pneumonite de hipersensibilitate și/sau toxicitatea pulmonara directă. Simptomele sunt frecvent similare cu cele dintr-o pneumonie însă patogeneza și aspectul imagistic sunt diferite.

Odată confirmată pneumonia, următoarea etapă o reprezintă stabilirea locului de acordare a tratamentului: în regim ambulator sau internare în spital. Un algoritm de decizie este prezentat în fig. 6.4. Evaluarea inițială a pacientului presupune identificarea semnelor de gravitate. Prezența oricărui semn de gravitate impune spitalizarea. Atunci când acestea nu sunt prezente, este necesară identificarea factorilor de mortalitate. Prezența a cel puțin doi factori de risc pentru mortalitate, sau un factor de risc plus vârsta peste 65 ani impune spitalizarea. Vârsta ≤ 65 ani și

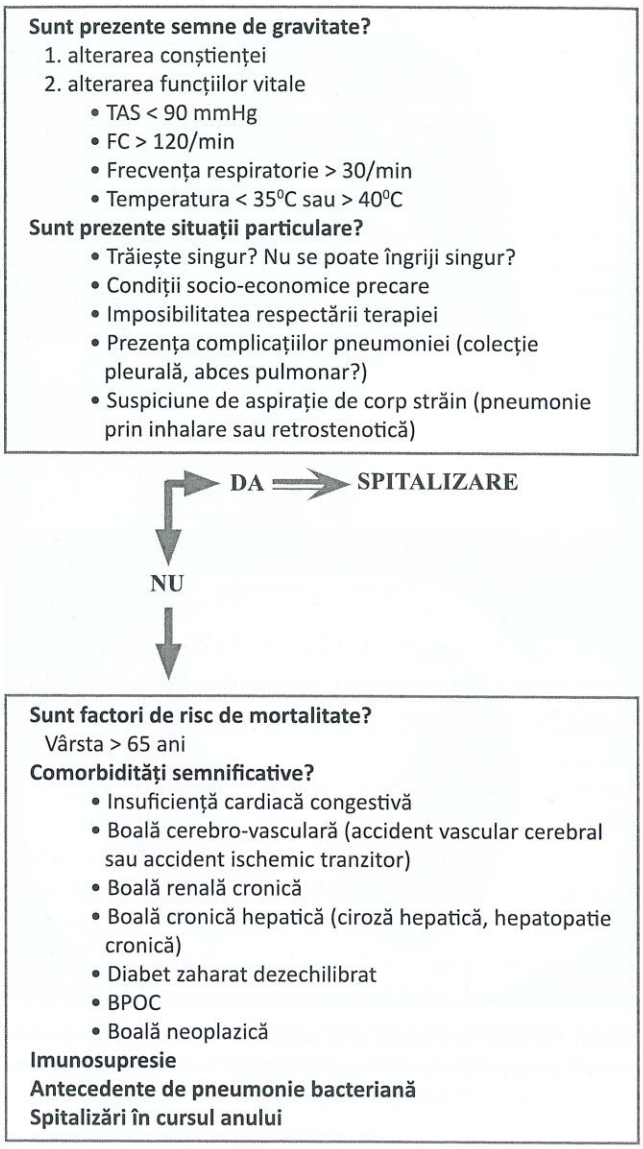


Fig.6.4. Algoritm propus în vederea deciziei de spitalizare a pacientului cu pneumonie acută comunitară [adaptat după 2]

un factor de risc sau doar vârsta ≥ 65 ani fără niciun factor de risc se poate trata ambulator (fig. 6.4).

În principiu trebuie spitalizat pacientul cu:

- Cu diagnostic incert
- Ce prezintă semne de gravitate (alterarea stării de conștiență, hipotensiune (TAS < 90 mmHg, tahicardie > 100/min, frecvența > 30/min, temperatura < 35°sau > 40°)

• Ce prezintă comorbidități importante ce prin decompensare pot influența prognosticul vital (insuficiență cardiacă congestivă, boală neuro-vasculară, boală renală cronică, diabet zaharat dezechilibrat, bronhopneumopatie obstructivă cronică, imunosupresie severă)

• Ce necesită tratament antiinfecțios injectabil sau necesită gesturi suplimentare pentru tratament (pneumonie de aspirație sau secundară unei obstrucții traheobronșice, pneumonii complicate-evacuarea unei colecții pleurale)

Odată stabilită necesitatea spitalizării pacientului, urmează să se decidă locul unde va fi tratat pe o secție obișnuită sau pe secția de terapie intensivă. Decizia se face în urma evaluării severității pneumoniei.

Evaluarea gravității unei pneumonii comunitare se face în funcție de prezența:

• Semnelor de gravitate respiratorii (semne de detresă respiratorie acută) și imaginea radiologică

• Semnelor de sepsis (instabilitate hemodinamică, afectarea altor aparate și organe: renal și sistem nervos.

Cele mai utilizate scoruri pentru evaluarea severității sunt scorul PSI (pneumonia severity index) sau scorul CURB-65 (tabelul 6.2A, 6.2B și 6.2C). Se preferă scorul PSI pentru că este mult mai sigur și mai precis în evaluarea deciziei clinice, însă cei mai mulți clinicieni preferă scorul CURB-65 deoarece este mai ușor de efectuat.

Tabel 6.2A. Scorul CURB-65

C (consciousness)	**starea de conștiență**
U (ureea)	> 19 mg/dL (> 7 mmol/L)
R (respiratory rate)	**frecvență respiratorie**
B (blood pressure)	TAS < 90 mmHg sau TAD ≤ 60 mmHg
65 (vârsta)	≥ 65 ani

**TAS= tensiunea arterială sistolică, TAD = tensiunea arterială diastolică*

Interpretare: Dacă pacientul nu prezintă nici unul dintre caracteristicile de mai sus atunci el poate fi tratat în ambulator. Prezența oricărui criteriu din cele mai sus menționate impune internarea pacientului.

Tabel 6.2B. Scorul PSI (pneumonia severity score index)

Sexul	
	Masculin (0 puncte)
	Feminin (-10 puncte)
Factori demografici	
	Vârsta (câte 1 punct pt fiecare an)
	Rezident în cămine de bătrâni (10 puncte)
Comorbidități	
	Boală neopalzică (activă) 30 puncte
	Boală hepatică cronică (30 puncte)
	Insuficiență cardiacă (10 puncte)
	Boală renală cronică (10 puncte)
Modificări ale examenul obiectiv	
	Status mental alterat (20 puncte)
	Frecvența respiratorie ≥ 30/min (20 puncte)
	TAS < 90 mmHg (20 puncte)
	T < 35°C sau ≥ 40°C (15 puncte)
	Pulsul ≥ 125/min
Modificări ale analizelor și ale radiografiei	
	pH < 7.35 (30 puncte)
	Ureea serică ≥ 30 mg/dl (20 puncte)
	Na < 130 mEg/L (20 puncte)
	Glicemia ≥ 250 mg/dl (10 puncte)
	Hematocrit < 30% (10 puncte)
	$satO_2$ < 90% sau paO_2 < 60 mmHg (10 puncte)
	Prezența colecției pleurale (10 puncte)

Interpretare: Scorul se obține prin însumarea punctelor corespunzătoare modificărilor clinice și paraclinice. Fiecărui scor îi corespunde un anumită clasă de mortalitate (vezi tabelul 6.2C).

Criterii de spitalizare în secțiile de terapie intensivă

Decizia de orientare a pacientului spre o secție de terapie intensivă depinde de gravitatea pneumoniei (tabel 6.3). Ea se face automat atunci când pacientul necesită suport ventilator și în prezența șocului septic ce necesită suport vasopresor.

Tabel 6.2C. Interpretarea scorului PSI

Punctaj	Interpretare
Pacient sub 51 ani, fără nicio comorbiditate și fără nicio modificare la examenul obiectiv	Clasă I mortaliate 0,1%
0 – 70 puncte	Clasă II mortalitate 0,6%
71 – 90 puncte	Clasă III mortalitate 0,9%
91 – 130 puncte	Clasă IV mortalitate 9,3%
131 – 405 puncte	Class V mortalitate 27,0%

Tabel 6.3. Criterii de spitalizare a pacientului pe o secție de terapie intensivă

Consecințe respiratorii
• Necesitatea ventilației asistate/suportului ventilator/ asistării ventilației • Frecvența respiratorie > 30/min • Cianoză sau $SatO_2$ < 90% • paO_2/FiO_2 < 250 • afectare bilaterală sau multilobară sau progresia radiologică a leziunilor pulmonare (cu peste 50% în 48 de ore)
Consecințe sistemice
• TAS < 90 mmHg sau TAD < 60 mmHg • Necesitatea medicației vasopresoare mai mult de 4 ore • Oligurie (debit urinar < 20 ml/h) fără o cauză • Hipotermie (temperature < 36°C) • Alte insuficiențe de organe severe
Anomalii metabolice sau hematologice
• Insuficiență renală acută ce necesită dializă • Acidoză severă pH < 7,3 • Trombopenie (< 100 000/mm³) • Coagulare intravasculară diseminată • Leucopenie (< 4 000/mm³)

Tratamentul pneumoniei comunitare

Depinde foarte mult de locul unde se efectuează. Având în vedere mortalitatea ridicată, tratamentul trebuie început prompt , iar dacă pacienții nu prezintă criterii de severitate se va efectua în ambulator. La pacienții spitalizați, în funcție de severitatea pneumoniei și starea pacientului se decide tratamentul acestuia pe secție sau pe secția de terapie intensivă. Selecția antibioterapiei inițiale depinde de posibilul germen implicat, efectele adverse ale medicamentelor existente, posibilele interacțiuni medicamentoase, alergiile pacientului și factori de risc specifici fiecărui pacient.

Pacienții cu pneumonie comunitară, fără comorbidități și fără factori de risc pentru infecția cu MRSA sau pseudomonas ce pot fi tratați în ambulator [7,8]: pentru pacienții cu pneumonie comunitară ce nu necesită spitalizare regimurile terapeutice empirice trebuie să fie orientate împotriva Streptococcus pneumoniae (cel mai frecvent și mai virulent patogen respirator) și patogeni atipici (*Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae* etc.). La pacienții cu comorbidități (boală renală cronică, boală cardiacă cronică, boală hepatică cronică, imunosupresie), fumătorii activi sau cei cu tratament antibiotic recent (ultimele 3 luni) spectrul antibiotic trebuie să includă *Haemophilus influenzae* producător de beta lactamaze, *Morraxella catarrhalis* și MRSA, iar cei cu afecțiuni pulmonare de structură E Coli și Klebsiella spp.

În consecință pentru pacienții sub 65 ani, fără comorbidități, fără tratament antibiotic recent se recomandă [7]:

- Amoxicilina 3x1 g/zi sau
- Doxicilina 2x100 mg/zi sau
- Macrolide (dacă rezistența locală la pneumoco este sub 25%)
  - Azitromicina 500mg in prima zi, ulterior 250 mg
  - Claritromicina 2 x 500mg/zi sau claritromicina retard 1 g/zi

Sunt autori [8] ce recomandă de la început asocierea amoxicilinei cu azitromicină sau doxiciclină (atunci când este posibil se preferă macrolidele) chiar și la pacienții fără comorbidități argumentând un posibil beneficiu asupra morbidității. Se pare că asocierea celor două clase de medicamente reduce timpul până la recuperarea clinică, scade riscul de eșec terapeutic, în special în rândul celor diagnosticați cu patogeni atipici și cei cu pneumonii mai severe. Cum pneumoniile cu atipici sunt de multe ori severe și greu de pus în evidență, o cură scurtă

de antibiotice ar avea un beneficiu suplimentar cu minime efecte adverse.

La pacienții cu pneumonie comunitară, cu comorbidități (diabet, boală cardiacă cronică, boală renală cronică, neoplasm, alcoolism, asplenie) însă fără factori de risc pentru infecția cu MRSA sau pseudomonas se recomandă:

1. Terapie combinată cu:
   - Amoxicilina/acid /clavulanic (2x1tb/zi la 875mg/125mg sau 3x1 tb/zi la 500 mg/125 mg) sau cefalosporina (cefuroxime 500mg x2/zi)

   +
   - Macrolide sau Doxicilină
2. Monoterapie cu o fluorochinolona respiratorie:
   - Levofloxacina 750 mg/zi;
   - Moxifloxacină 400 mg/zi.

Pacienții ce necesită internare în secție obișnuită. În cazul pacienților cu pneumonie comunitară ce necesită internare, tratamentul antibiotic empiric trebuie să acopere, pe lângă germenii menționați anterior la tratamentul ambulator și câtiva germeni specifici: *S aureus* meticilino-sensibil și bacili enterici gram negativ (ex. *Klebisella pneumoniae*). ***Tratamentul se începe după confirmarea imagistică a pneumoniei, chiar și în absența izolării germenului, ideal în primele 4 ore de la prezentare. Întârzierea inițierii antibioterapiei se asociază cu o creștere a mortalității*** [9,10].

Recomandările de tratament la pacienții cu pneumonie comunitară ce necesită spitalizare se fac pe seama severității bolii și în funcție de riscul pentru infecția cu MRSA sau Pseudomonas. Factorii de risc pentru infecția cu MRSA sau Pseudomonas sunt sumarizați în tabelul 6.4.

O pneumonie severă este definită ca având un criteriu major și cel puțin trei criterii minore (tabel 6.5).

Pentru pacienții internați cu pneumonie formă moderată:

- Betalactam + macrolid sau fluorochinolona respiratorie

Tabel 6.4. Factori de risc pentru pneumoniile cu stafilococ aureus meticilino-rezistent (MRSA) și Pseudomonas [după 7 modificat]

	MRSA	Pseudomonas
Factori de risc importanți/sugestivi (prezența lor impune inițierea terapiei empirice pentru pneumonii cu MRSA sau pseudomonas)	Colonizare cunoscută cu MRSA	Colonizare cunoscută cu Pseudomonas
	Infecție anterioară cu MRSA	Infecție anterioară cu Pseudomonas
	Detecția de coci G+ în grămezi la examenul microscopic pe o spută de calitate bună	Detecția de Bacili Gram – la examenul microscopic pe o spută de calitate bună
		Spitalizare ce a necesitat tratament antibiotic intravenous în ultimele 3 luni
Factori de risc care ar trebui să ridice suspiciunea de pneumonie cu MRSA sau Pseudomonas	Spitalizare recentă sau tratament antibiotic recent, în special antibioterapie iv în ultimele 3 luni	Spitalizare recentă sau domiciliu într-o unitate de îngrijire pe termen lung
	Viroză respiratorie recentă	Tratament antibiotic recent
	Pneumonie necrotizantă sau cavitară	Pacienții cu BPOC cu exacerbări frecvente ce nesită corticoterapie și/sau antibioterapie
	Empiem	Alte boli pulmonare ce merg cu alterarea structurii pulmonare (bronșiectazii, fibroză chistică)
	Imunosupresie	
	Factori de risc pentru colonizarea cu MRSA includ: • Boală renală cronică stadiu final • Locuințele aglomerate • Utilizarea de droguri intravenoase • Sporturile de contact	

Tabel 6.5. Clasificarea pneumoniilor după severitate (adaptat IDSA/ATS statement 2019)

Criterii majore	Criterii minore
Şoc septic cu necesar de vasopresoare	Frecvenţa respiratorie ≥ 30 respiraţii/min
Insuficienţă respiratorie ce necesită ventilaţie mecanică	$paO_2/FiO_2 \leq 250$
	Infiltrate multilobare
	Confuzie/dezorientare
	Ureea ≥ 20 mg/dl
	Leucopenie (< 4 000 cel/ul)*
	Trombocitopenie (< 100 000/ul)
	Hipotermie (temperatura centrală < 36°C)
	Hipotensiune necesitând resuscitare lichidiană agresivă

**secundară infecţiei, nu chimioterapiei*

– Ampicilina +sulbactam 1.5 -3 g la 6 ore
– Cefotaxime 1-2 g la 8 ore
– Ceftriaxonă 1-2 g/zi
– Ceftaroline 600 mg la 12 ore

şi

– Azitromicină 500mg/zi sau
– Claritromicină 500mg la 12 ore

sau

– Levofloxacina 750 mg/zi
– Moxifloxacină 400 mg/zi

***Pacienţii internaţi cu pneumonie severă*:**

- Betalactam + macrolid sau
- Betalactam + florochinolona respiratorie

La pacienţii la care există suspiciune MRSA sau Pseudomonas aeruginosa se vor administra:

MRSA

– Vancomicină 15 mg/kgc la 12 ore
– Piperacillin-tazobactam 4.5g la 6h

Pseudomonas Aeruginosa

– Linezolid 600 mg la 12 h
– Cefepime 2g la 8h
– Ceftazidime 2g la 8h
– Imipenem 500 mg la 6h
– Meropenem 1g la 8h

Se vor efectua întotdeauna examenul de sputa şi hemoculturi pentru confirmarea infecţiei, cu posibilitatea de descaladare în momentul în care se infirmă. Factorii de risc pentru o pneumonie cu MRSA sau Pseudomonas sunt descrişi în tabelul 6.4.

Pacienţii ce necesită internare direct în secţiile de terapie intensivă.

Pacienţii cu pneumonie comunitară ce necesită internare în secţiile de terapie intensivă au general pneumonii severe, unde riscul de MRSA şi Pseudomonas aeruginosa sunt crescute. Iniţierea tratamentului antibiotic se face asemănător cu secţiile obişnuite cu câteva particularităţi: se începe în prima oră de la internare, în general se administrează intravenos şi în combinaţie. Stabilirea etiologiei este importantă, mai ales în aceşti pacienţi însă aceasta nu trebuie să întârzie iniţierea terapiei

Atunci când nu există suspiciunea de MRSA sau Pseudomonas aeruginosa- se administrează o combinaţie de beta-lactamină antipneumococică:

– Ceftriaxona 1-2g/zi, iv sau
– Cefotaxim 1-2 g la 8 ore
– Ceftaroline 600 mg la 12 ore
– Ampicilina-sulbactam 3g la 6 ore
– Ertapenem 1g/zi

plus

– Macrolid sau o fluorochinolona (levofloxacina 750 mg/zi sau moxifloxacina 400 mg/zi)

În faţa suspiciunii de pseudomonas (vezi tabelul 5 pentru factori de risc pentru infecţia cu Pseudomonas)

– Piperacillin-tazobactam 4.5 g la 6 ore
– Imipenem 500 mg la 6 ore
– Meropenem 1 g la 8 ore
– Cefepime 2 g la 8 ore
– Ceftazidime 2 g la 8 ore

plus

– Ciprofloxacin 400 mg la 8 ore
– Levofloxacin 750 mg/zi

În faţa suspiciunii de MRSA (vezi tabelul 6.4 pentru factori de risc pentru infecţia cu MRSA)

Terapia empirică pentru pneumonia comunitară cu MRSA trebuie începută la toţi pacienţii cu şoc septic şi insuficienţă respiratorie ce necesită ventilaţie mecanică. Opţiunile terapeutice sunt:

- Vancomicină 15 mg/kgc la 12 ore
- Linezolid 600 mg la 12 h

• Clindamicina 600 mg la 8 ore iv (este o alternativă atunci când nu există dovada unei rezistențe).

În cazul pacienților cu alergie documentată sau nedocumentată la penicilină sunt câteva aspecte de care ar trebui să ținem seama. În primul rând alergia la penicilină trebuie confirmată, frecvent pacienții confundă alergia cu reacții adverse la medicație. Atunci când suspiciunea clinică este mare, este de recomandat efectuare unui consult alergologic cu testarea sensibilității.

Întrebări care ar putea să ne ajute:

1. Ce simptome ați avut după administrarea medicației:

• leziuni maculare, roșii, pruriginoase ce au dispărut după 24 ore (urticarie)

• umflarea buzelor, ochilor sau a limbii (angioedem?)

• vezicule sau ulcerații la nivelul buzelor, cavității bucale, ochilor, uretră, vagin sau la nivel cutanat

• dificultăți în respirație, instabilitate hemodinamică- anafilaxie

• artralgii – boala serului

• a fost prezentă a afectare renală, hepatică sau pulmonară

2. Când au apărut simptomele după administrarea de penicilină: minute, ore zile? După administrarea unei singure doze sau a mai multor doze?

3. Acum cât timp a fost reacția alergică (după 10 ani de evitarea a penicilinei doar 20% dintre pacienți cu alergie la penicilina mediată IgE vor fi încă alergici)

4. Cât timp a fost tratată alergia? A fost necesară administrarea medicației de urgență (adrenalină?)

5. pacientul a tolerat medicamente asemănătoare de la acel episod: ampicilina, amoxicilina sau cefalosporina?

În funcție de istoricul de alergie, antecedentele pacienților reacția la penicilină se poate clasifica astfel:

1. reacție adversă la medicație, nu alergie

• alergia a fost de fapt un efect advers: greață, vărsături, candidoză vaginală

• pacientul are membri din familie cu alergie la penicilina.

Opțiuni terapeutice: se poate administra penicilina sau medicație din aceeași clasă, încercând prevenirea reacțiilor adverse.

2. reacții alergice ușoare, fără semne de reacție alergică mediată IgE

• erupții maculo-papulare (cu sau fără prurit)

• alergia la penicilină este trecută în antecedentele pacientului dar pacientul nu își amintește să fii avut o reacție alegică

• în această situație riscul pentru reacții alergice mediate IgE sunt minime.

Opțiuni terapeutice: cefalosporina sau generația 3, 4 sau 5, carbapenem, aztreonam sau alt antibiotic non beta-lactam. Dacă este necesar se poate administra penicilina cu cefalosporină generația 1 sau doi după efectuarea consultului alergologic cu testare prealabilă și/sau desensibilizare

3. reacție alergică prin mecanism mediat IgE reprezentată de: anafilaxie, angioedem, wheezing, edem laringian, hipotensiune, urticarie. În aceste situații există riscul de reacții alergice recurente iar administrarea de cefalosporine generația 3, 4, 5 se poate face doar după doi după efectuarea consultului alergologic cu testare prealabilă și/sau desensibilizare.

Opțiuni terapeutice: aztreonam sau alte antibiotice non-betalactam

4. reacții de hipersensibilitate severe de tip întârziat (tip II, III sau IV)

• sindromul Stevens-Johnson

• necroliză epidemială toxică

• nefrită interstițială acută

• hepatită toxică medicamentoasă,

• pneumonită de hipersensibilitate sau altă afectare de organ documentată

• sindrom de hipersensibilitate indus de medicație (DRESS – drug rash eosinophilia systemic symptoms)

• anemie hemolitică

• citopenie indusă medicamentos

• boala serului

Opțiuni terapeutice: aztreonamul sau orice alt antibiotic care nu este din clasa betalactaminelor. Se vor evita penicilinele, cefalosporinele sau carbapenemii. Când este necesară administrarea penicilinelor se vor consulta medicul alergolog și infecționist.

Glucocorticozii în tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate nu sunt indicați de rutină.

Argumentul utilizării ar fi reducerea răspunsului inflamator la prezența pneumoniei. Pot fi administrați atunci când este prezent șocul septic ce nu răspunde la administrarea de lichide, medicație vasopresoare sau în prezența insuficienței respiratorii ce necesită un FiO_2 > 50% plus acidoză metabolică cu pH < 7,3, lactatul > 4 mmol/l sau PCR > 150 mg/L. Având în vedere reacțiile adverse importante (hemoragii gastro-intestinale, dezechilibrarea diabetului, imunosupresie severă) decizia se ia de la caz la caz. Atunci când se administrează se preferă metilprednisolon 0,5 mg/kgc la 12 ore, timp de 5 zile [11,12].

Evaluarea răspunsului la antibiotice: Dacă tratamentul este corect un răspuns favorabil ar trebui văzut în 48-72 ore. Se urmărește mai ales evoluția clinică: ameliorarea simptomelor, dispariția febrei, a tusei. Evaluarea imagistică se indică doar în lipsa unui răspuns favorabil întrucât ameliorarea radiologică este mult mai lentă decât cea clinică. Trebuie menționat că în cazul pacienților vârstnici sau cei cu comorbidități multiple, pneumonie severă răspunsul la tratament poate fi un pic mai lent și s-ar putea să avem o ameliorarea doar la 8-10 zile de tratament [9].

Cauze de eșec ale terapiei antibiotice [2]:

Printre cauzele care ar putea explica lipsa de răspuns la tratamentul antibiotic se numără

1. apariția complicațiilor – colecție pleurală, empiem pleural, abcedarea pneumoniei, obstrucție endobronșică (aspirație de corp străin)
2. cauze ce țin de tratamentul antibiotic
   - complianța terapeutică redusă
   - farmacocinetică particulară (pacient obez), tulburări de absorbție
   - germen ce nu răspunde la antibioterapia convențională: ex: Stafilococ, entreobacteriacee (pacienți instituționalizați sau recent spitalizați), Pseudomonas aeruginosa (bronșiectazii) ; anaerobi (tulburări de deglutiție); Tuberculoză pulmonară, Pneumocystis Jirovecii.
3. Eroare diagnostică. Alte entități ce pot evolua cu tabloul clinic al unei pneumonii sunt:
   - embolia pulmonară cu infarct pulmonar suprainfectat
   - pneumonii interstițiale difuze – pneumonite de hipersensibilitate
   - tuberculoza pulmonară
   - neoplasm bronhopulmonar suprainfectat, excavat
   - vasculita pulmonară

Descaladarea sau reducerea numărului de antibiotice se face, de obicei, în momentul în care se identifică germenul implicat în etiologia pneumoniei. Cum izolarea germenului în cazul pneumoniilor comunitare se face la un număr redus de pacienți, de cele mai multe ori terapia empirică se continuă până la sfârșitul tratamentului. Atunci când este posibil (pacientul se alimentează singur, nu are tulburări de tranzit) se face trecerea de la terapie intravenoasă la terapie orală. Durata terapiei este determinată de răspunsul clinic al pacientului. În general tratamentul se face până când pacientul este afebril și stabil clinic cel puțin 48 de ore, iar tratamentul antibiotic are o durată de minim 5 zile. Pacienții cu pneumonii ușoare necesită 5-7 zile de terapie.

Cei cu infecții severe sau comorbidități importante necesită 7-10 zile de tratament antibiotic. Cure mai lungi pot fi necesare în cazul pacienților imunocompromiși, cei infectați cu pseudomonas aeruginosa sau MRSA sau cei cu complicații. Conform recomandărilor ATS/IDSA procalcitonina nu se utilizează în a lua decizia de a inița sau nu terapia antibiotică. Cu toate acestea ea poate fi utilizată în luare deciziei de întrerupere a terapiei antibiotice la pacienții stabili. Se dozează procalcitonina în momentul diagnosticului și apoi se repetă la interval de 2 zile. Decizia de continuare a antibioticului se face în funcție de statusul clinic al pacientului și nivelurile procalcitoninei (fig. 6.5)

Nu există o valoarea prag optimă a procalcitoninei. Unii autori utilizează o valoare de 0.1 ng/ml când decid oprirea antibioterapiei. PCT nu a fost studiată la pacienții imunocompromiși, pacienții cu traumatisme sau pacienții cu intervenții chirurgicale, femeile însărcinate, pacienții cu fibroză chistică sau boală renală cronică deci se prea poate ca acest algoritm să nu se aplice la aceste categorii de pacienți. Trebuie de asemenea menționat că alte stări ce evoluează cu inflamație sistemică pot de asemenea cauza creșterea procalcitoninei, cum ar fi: arsurile, traumatismele, intervențiile chirurgicale,

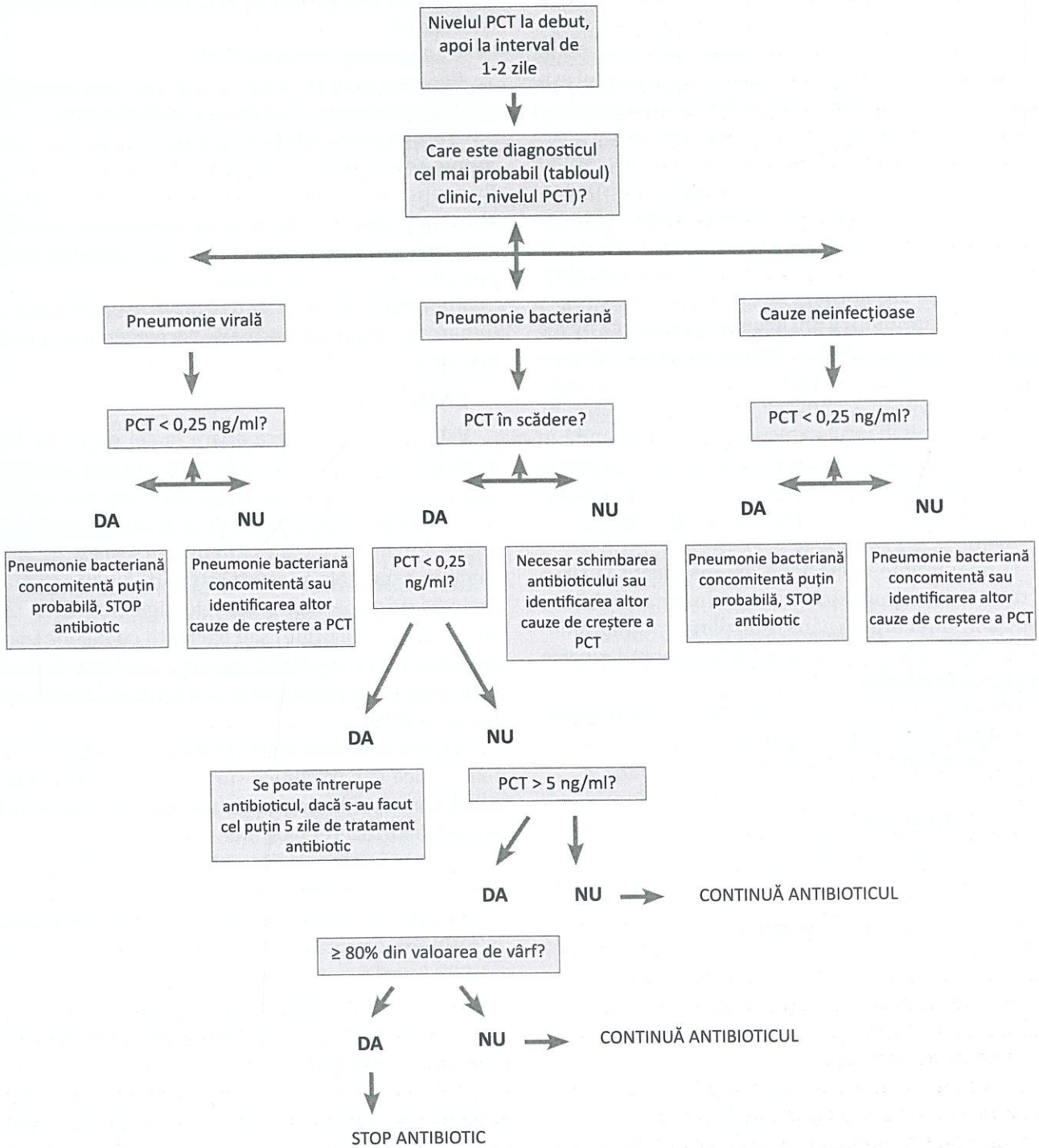


Fig.6.5. Algoritm în conduita terapeutică cu antibiotice în funcție de valoarea procalcitoninei [după 7 adaptat]

pancreatita, malaria sau infecția cu candida invazivă. Pacienții ce necesită internare primesc de obicei antibioticul pe cale intravenoasă. Acesta se poate administra ulterior pe cale orală dacă pacientul este clinic ameliorat, dacă este stabil hemodinamic și dacă își poate administra medicația per os (se poate alimenta și tranzitul intestinal este prezent). Atunci când s-a reușit identificarea patogenului responsabil de pneumonie antibioticul se va alege în funcție de sensibilitatea locală a germenului. Dacă nu se reușește identificarea patogenului atunci antibioterapia orală se continuă fie cu aceleași antibiotice sau cu alte antibiotice din aceeași clasă. Dacă nu s-a reușit, identificarea MRSA, Pseudomonas aeruginosa sau a altui bacili gram negativ rezistent atunci se poate întrerupe terapia empirică pentru acești germeni.

Durata spitalizării: externarea se recomandă în momentul în care pacientul este stabil, își poate administra medicația, nu are alte boli active și poate continua medicația la domiciliu în siguranță.

Evoluție și prognostic

O pneumonie bacteriană diagnosticată la timp și tratată corespunzător are o evoluție favorabilă și constă în ameliorarea până la dispariție a simptomelor în câteva zile și rezoluția modificărilor radiologice în câteva săptămâni.

O evoluție nefavorabilă poate apărea atunci când:

- Apar complicații ale pneumoniei:
- Complicații ce țin de boală
  - Colecții pleurale parapneumonice
  - Empiem pleural
  - Abces pulmonar
  - Insuficienta respiratorie
  - Sepsis și șoc septic
- Complicații cardio-vasculare
  - Infarct miocardic
  - Aritmii cardiace
  - Insuficiență cardiacă acută
  - Embolism pulmonar
  - Accident vascular cerebral
- Complicații ce țin de îngrijirile medicale
  - Apariția pneumoniei nosocomiale
  - Infecțiile cateterului arterial, cateter urinar
  - Enterocolita cu *Clostridium difficile*
- În prezența unui tratament ineficient (germen rezistent)
- Factori ce țin de gazdă și determină o evoluție prelungită
- Diagnostic inițial incorect.

Evoluția bolii în primele 3-5 zile este esențială pentru aprecierea eficacității tratamentului.

Monitorizare. Majoritatea pacienților cu pneumonie comunitară nu necesită evaluare ulterioară. Pacienții care au necesitat internare vor fi evaluați clinic la o săptămână, iar ulterior evaluare radiologică având în vedere că leziunile radiologice remit mult mai greu ca cele clinice.

Prevenția se realizează prin: renunțarea la fumat, vaccinare antigripală, vaccinare anti-pneumoccică, anti-COVID19.

Pneumonia nozocomială

Este pneumonia care apare la cel puțin 48 ore după spitalizare. Mai mult de 90% din pneumoniile nozocomiale apar la pacienții ventilați mecanic și reprezintă principala cauză de mortalitate în rândul infecțiilor nozocomiale. Pneumonia nozocomială apare în general la pacienți intubați și ventilați mecanic fie postoperator (chirugie digestivă, ORL, toracică, neurochirurgie) sau pacienții cu insuficiență respiratorie ce necesită suport ventilator (edem pulmonar acut, pneumonie comunitară severă, exacerbare BPOC).

Diagnosticul este frecvent dificil deoarece semnele clinice și paraclinice sunt puțin specifice. Elementele clinice, biologice și radiologie ce sugerează o infecție nozocomială sunt:

- Hipertermie > 38^0 sau hipotemie < 35^0
- Apariția secrețiilor purulente, agravarea statusului respirator și/sau hemodinamic fără altă cauză
- Hiperleucocitoză ≥ 12 000/mm^3 sau leucopenie < 4 000/mm^3
- Creșterea markerilor inflamatori
- Apariția, modificarea sau prezența imaginilor radiologice sugestive

Spre deosebire de pneumoniile comunitare unde antibioterapia este empirică, în cazul pnemoniilor nozocomiale este necesară stabilirea etiologiei înainte de a inița terapia. Se va efectua o analiză micobacteriologică calitativă și cantitativă din aspirat bronșic sau lavaj bronșiolo-alevolar.

Germenii incriminați în etiologia pneumoniilor nozocomiale sunt:

- ***Pneumoniile de ventilator precoce (< 5-7 zile de ventilație mecanică)*** și fără antibioterapie prealabilă și fără factori de risc pentru bacterii multirezistente – Streptococi, *Staphylococcus aureus meticilino-rezistent, Haemophilus influenzae, Moraxella*, enterobacterii sensibile, anaerobi
- ***Pneumoniile de ventilator tardive (≥ 5-7 zile de ventilație mecanică)*** și/sau prezența factorilor de risc pentru bacteriile multirezistente: Enterobacterii (*Enterobacter, Citrobacter freundii, Serratia, Proteus indole +, Morganella, Providencia*), enetrobacterii rezistente la beta lactamaze, *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Staphylococcus aureus meticilino-rezistent*

În cazul pneumoniilor nozocomiale antibioterapia este rareori probabilistă, tratamentul se efectuează numai după stabilirea etiologiei și mare parte din tratament stă în metodele de profilaxie:

Tratament preventiv constă în principal în evitarea contaminării intra spitalicești prin:

- Igiena mâinilor prin utilizarea produselor hidroalcoolice
- Utilizarea rațională a antibioticelor (mai puține antibiotice, durată mai scurtă a terapiei, descaladare, reducerea utilizării anumitor clase de antibiotice)
- Utilizarea ventilației non-invazive și nu a celei mecanice
- Scăderea riscului de microaspirație prin ridicarea capului la 45^0, sondă gastrică de diametru mic, evitarea utilizării sistematice a antiH2
- Îngrijirea atentă a cateterelor arteriale, venoase, urinare
- Cameră cu flux laminar pentru pacienții neutropenici

Pneumoniile la pacienții imunocompromiși

Categoriile de pacienți imunodeprimați au început să se înmulțească odată cu prelungirea supraviețuirii pacienților transplantați, creșterea supraviețuirii la pacienții cu deficiențe imune, inclusiv afecțiuni congenitale sau dobândite precum HIV/SIDA, pacienții cu boli autoimune, pacienții ce beneficiază de terapii imunosupresoare sau terapii imune utilizate în tratamentul cancerelor. Infecțiile pulmonare sunt cele mai frecvente infecții ce apar la pacienții imunocompromiși. Diagnosticul precoce și tratamentul țintit reprezintă temelia succesului terapeutic la acești pacienți. Un diagnostic specific este menit în a evita potențialele efecte adverse ale antibioterapiei cu spectru larg, cum ar fi nefrotoxicitatea, interacțiunile medicamentoase și enterocolita cu *Clostridium difficile*. Frecvent pentru obținerea diagnosticului sunt necesare tehnici de diagnostic invazive și un management pluridisciplinar (pneumolog, medic infecționist, medic de laborator, radiolog, hematolog. Cele mai frecvente infecții pulmonare întâlnite la această categorie de pacienții sunt sumarizate în tabelul 6.6.

Diagnosticul necesită în general metode invazive, însă evaluarea inițială ar trebui să includă:

Evaluarea inițială pentru pacienții imunocompromiși cu febră, cu sau fără constatări pulmonare, ar trebui să includă cel puțin:

- Evaluarea rapidă a semnelor vitale, inclusiv a saturației în oxigen
- Hemoleucograma completă
- Electroliți, uree și creatinina
- Hemoculturi (minim două seturi, cu cel puțin un set din sângele periferic și unul din orice cateter permanent)
- Examinarea și cultura sedimentelor urinare
- Sputa pentru colorație Gram, frotiuri fungice și culturi
- Evaluarea imagistică plămânilor (radiografie toracică sau, dacă este posibil, tomografie computerizată toracică) și imagistică a oricărui loc simptomatic (de exemplu, abdomen)
- Examinarea pielii, în căutarea dovezilor de infecție cutanată
- Testarea moleculară cantitativă CMV este adesea valoroasă; alte teste PCR, după caz (adenovirus, parvovirus B19, sindrom respirator acut sever coronavirus 2)
- Luarea în considerare a colectării de probe pentru instrumente de diagnosticare non-culturale (de exemplu, teste moleculare și antigene specifice, cum ar fi Aspergillus sau Pneumocystis PCR, Aspergillus galactomannan, beta-1,3,-glucan, secvențierea întregului genom).

Tabel 6.6. Infecțiile pulmonare și agenții patogeni întâlniți în funcție de tipul imunosupresie

Deficit imun	Cauze	Patogen
Neutropenia	Chimioterapia Leucemie SIDA Sindrom Felty Infecții virale	Bacilli gram negativi *Staphylococcus aureus* *Staphylococcus Coagulazo-negative* Streptococci Fungi (*Aspergillus spp, Candida spp*)
Chemotaxia neutrofilelor (Neutrophil chemotaxis)	Diabet zaharat Ciroză, alcoolism Uremia Boală Hodgkin Traumatism, arsuri Sindromul leucocitelor leneșe	*S. aureus* *Candida spp* Streptococci
Distrugerea neutrofilelor (Neutrophil killing)	Boli granulomatoase cronice Deficiență de mieloperoxidază	*S. aureus* *Escherichia coli* Fungi (*Aspergillus spp, Candida spp*)
Deficiența limfocitului T	HIC/SIDA Limfom Chimioterapie Transplant Glucocorticoizi Infecții virale T cell-depleting antibodies	***Virusuri*** (herpesvirusuri latent, papillomavirusuri, virusuri respiratorii) ***Bacterii intracelulare*** (*Legionella spp*, micobacteria) *Nocardia spp* ***Fungi*** (*Pneumocystis jirovecii, Cryptococcus spp, Histoplasma capsulatum*) ***Paraziți*** (*Strongyloides spp, Toxoplasma spp*)
Deficiența limfocitului B	Mielom multiplu Leucemie acută Arsuri Deficit congenital de limfocite B Medicamente (terapii îndreptate împotriva limfocitelor B, azathioprine, micofenolate) Enteropatii Plasmafereză Glucocoricoizi	Bacterii încapsulate Pneumococcus, *Haemophilus influenzae, Neisseria meningitides* *Salmonella spp* Campylobacter Giardia

Gazometrie arterială: Prezența sau absența hipoxemiei poate ajuta la diagnosticul diferențial al infiltratelor pulmonare la pacienții imunocompromiși. Hipoxemia cu o creștere a dehidrogenazei lactice (LDH) sau beta-1,3-glucan și modificări radiologice minime sunt frecvente în pneumonia cu Pneumocystis (PCP), în timp ce absența hipoxemiei cu consolidare pulmonară este mai frecventă în nocardioză, tuberculoză și infecții fungice.

A. Pneumoniile la subiecții granulopenici

În general sunt pneumonii ce evoluează rapid spre o insuficiență respiratorie acută hipoxemică. Datorită semnelor clinice puțin specifice nu este întodeauna diagnosticată în stadiul de pneumonie, ci doar atunci când se instalează insuficiența respiratorie. Prognosticul depinde de severitatea neutropeniei (< 100/mm^3; 100- 500/mm^3; > 500/mm^3) și de durata ei (< 7 zile, > 8 zile). Diagnosticul se bazează pe coroborarea datelor clinice, imagistice și bacteriologice.

Computer tomografia de torace se realizează sistematic întrucât ghidează investigațiile ulterioare. Ajută la diagnosticul diferențial cu aspergiloza pulmonară. Germenii cei mai frecvenți implicați sunt:

enterobacterii, germenii anaerobi (sfera digestivă – ulcerații gastrice secundare chimioterapiei, ***stafilococul*** (catetere, cameră de perfuzie) iar după 10 zile de evoluție a agranulocitozei – infecțiile micotice.

Tratamentul presupune pe lângă tratamentul antibiotic, corectarea neutropeniei. Tratamentul antibiotic trebuie să conțină antibiotice orientate împotriva enterobacetriaceelor, ideal după punerea în evidență a germenului

- Ureido-peniciline plus aminozide

sau

- Ceftazidim + amikacine/ciprofloxacina

sau

- Ceftriaxone + amikacina/ciprofloxacina

Antibioterapia antistafilococică se efectuează doar în prezența semenlor de infecție (catetere suprainfectate, antecedente de infecție stafilococică, semne de șoc septic, punerea în evidență a germenilor). În cazul în care febra persistă și/sau se agravează starea clinică este necesar instituirea tratamentului antifungic, eventual repetarea CT toracic.

La acești pacienți în momentul deteriorării stării de sănătate trebuie avute în vedere și eventualele complicații pulmonare legate de boala subiacentă sau de tratamentul acesteia cu ar fi:

- încărcare volemica secundară hidratarii induse de anumite chimioterapice
- hemoragii alveolare favorizate de trombocitopenii
- pneumonita de hipersensibilitate post chimio sau radioterapie. Pneumonita de hipersensibilitate după chimioterapie poate apărea și după mai multe cure.

B. Pneumoniile la pacienții cu infecție HIV/SIDA. Sindromul imunodeficienței umane dobândite (SIDA) rămâne una dintre cele mai importante probleme de sănătate globală ale secolului XXI. Cu toate acestea, incidența infecțiilor oportuniste legate de SIDA a scăzut dramatic atât în Statele Unite cât și Europa, după introducerea terapiei antiretrovirale. Cu toate acestea infecțiile pulmonare rămân o cauză semnificativă de morbiditate și mortalitate la acești pacienți [14]. Spectrul bolilor pulmonare la persoanele cu HIV s-a schimbat și el în ultimele decenii. Deși pneumonia cu Pneumocystis Jiroveci (PCP) rămâne cea mai frecventă infecție oportunistă care definește SIDA în Statele Unite, incidența acesteia a scăzut odată cu îmbunătățirea terapiei profilactice și antiretrovirale. Pneumonia bacteriană este și ea o complicație frecventă la pacienții cu HIV și a crescut ca proporție a infecțiilor pulmonare diagnosticate în ciuda unei scăderi numărului de cazuri HIV/SIDA diagnosticate [15].

Pe lângă pneumonia bacteriană, milioane de oameni sunt infectați atât cu HIV, cât și cu bacilul Koch (TB), în special în țările în curs de dezvoltare. În Africa, tuberculoza pulmonară este cea mai frecventă complicație pulmonară a infecției HIV și cel puțin o treime din toate cazurile de tuberculoză apar la pacienții cu HIV [16]. În Statele Unite, tuberculoza asociată cu HIV este cea mai frecventă în rândul consumatorilor de droguri injectabile [17]. În plus, infecția cauzată de fungi și alți paraziți endemici contribuie substanțial la morbiditatea și mortalitatea acestei populații la nivel mondial. Pneumonia fungică a devenit mai puțin frecventă în urma îmbunătățirii tratamentului antiretroviral, dar incidența sa reală rămâne necunoscută. Agenții patogeni virali contribuie, de asemenea, la povara bolilor pulmonare la pacienții cu HIV. Într-un raport de persoane cu HIV din Africa, unde seroprevalența citomegalovirusului (CMV) este mare, retinita, pneumonia și colita au fost manifestările cel mai frecvent raportate ale CMV [18]. Coinfecția cu CMV la acești indivizi a fost asociată cu o transmitere HIV mai ridicată și cu o mortalitate crescută. Semnificația clinică a izolării CMV din secrețiile respiratorii rămâne însă controversată.

Elementul de luat în considerare în momentul evaluării unui pacient cu semne de afectare pulmonară este valoarea limfocitelor CD4.

Dacă CD4 > 500/mm³ cele mai frecvente infecții sunt pneumoniile. La această categorie de pacienți evoluția pneumoniilor bacteriene este asemănătoare celor dobândite în comunitate, cu o frecvență mai mare a complicațiilor sistemice (septicemie, șoc septic) și caracterul recidivant.

Dacă CD4 sunt între 200-500/mm³ cea mai frecvent infecție pulmonară întâlnită este tuberculoza. Dacă valoarea CD4 este peste 300/mm³ tabloul clinic și răspunsul la tratament este asemănător cu

pacienți care nu sunt infectați HIV. La pacienții cu CD4 < 300/mm^3 sunt frecvente formele severe, extinse de tuberculoză pulmonară (formele miliare), precum și formele extra-pulmonare. Eficacitatea terapiei antituberculoase, îndeosebi Rifampicina poate interfera cu medicația retrovirală, dar se poate înlocui cu rifabutina.

Dacă CD4 sunt scăzute ~200/mm^3 pacienții HIV sunt susceptibili să dezvolte pneumonia cu Pneumocystis Jiroveci.

C. Pneumonia cu Pneumocystis Jiroveci la pacienții cu infecție HIV/SIDA

Prezentarea clinică variază de la forme clinice discrete, cu evoluție lentă (tuse seacă, trenantă la care se asociază dispneea și febra ce se agravează progresiv în 1-2 săptămâni) până la forme atipice, acute: insuficiență respiratorie secundară unui pneumotorace în cazul formelor chistice sau pneumocistoză la nivelul lobilor superiori). ***Orice pneumopatie interstițială febrilă justifică realizarea serologiei HIV.***

Diagnosticul se realizează prin punerea în evidență a Pneumocystis Jiroveci la un pacient cu tabloul clinic și aspect imagistic sugestiv. Cel mai frecvent se obține prin efectuarea bronhoscopiei cu lavaj bronșiolo-alveolar și punea în evidență a chistelor de pneumocistis prin efectuarea colorației argentice.

Abordarea inițială a tratamentului (de exemplu, alegerea agentului, modul de administrare și utilizarea corticosteroizilor adjuvanti) este determinată în primul rând de nivelul de oxigenare și/sau de gradientul A-a ceea ce permite clasificarea bolii.

Forma ușoară de boală: pacienții cu boală ușoară au un gradient A-a O_2 < 35 mmHg și/sau o presiune parțială a oxigenului arterial ≥ 70 mmHg. De obicei acestor pacienți se administrează terapie orală de preferat sulfamethoxazole- trimethoprim 100 mg/kgc/zi, apoi 20 mg/kgc/zi timp de 21 de zile. Regimuri alternative includ trimetoprim-dapsonă, clindamicină-primachină sau atovaquone. Astfel de pacienți nu necesită corticosteroizi.

Formă moderată de boală: pacienții cu boală moderată au un gradient A-a O_2 ≥ 35 și < 45 mmHg și/sau o presiune parțială a oxigenului arterial ≥ 60 și < 70 mmHg. Ca și în cazul formelor ușoare de boală se poate administra terapie orală cu sulfamethoxazole-trimetorpim cu excepția cazului în care pacientul are o infecție concomitentă sau o comorbiditate care ar afecta absorbția. Regimurile alternative includ trimetoprim-dapsonă sau clindamicină-primachin. Pacienții cu formă moderată de boală necesită corticosteroizi adjuvanti. Prednison 40 mg x2/zi, 5 zile, ulterior Prednison 40 mg/zi 5 zile urmate de prednison 20 mg/zi încă 5 zile [19]

Formă gravă de boală: un pacient are o boală severă când gradientul Aa O_2 este ≥ 45 mmHg, presiunea parțială a oxigenului arterial este < 60 mmHg și/sau există potențialul de oboseală care duce la insuficiență respiratorie (de exemplu, o frecvență respiratorie ridicată sau o presiunea parțială a dioxidului de carbon arterial care este normală sau mai mare decât cea normală la un pacient cu hipoxie). Pacienții trebuie să primească terapie intravenoasă cu sulfamethoxazole- trimetoprim până când sunt stabili clinic (de exemplu, PaO_2 ≥ 60 mmHg, frecvență respiratorie < 25) și pot fi trecute la tratamentul oral. De asemenea, trebuie administrați corticosteroizi adjuvanti. Pentru cei cu boală severă care nu pot lua TMP-SMX (de exemplu, alergie severă la sulfonamide), sugerăm de obicei clindamicină-primachina. Pentru astfel de pacienți, obținem un istoric detaliat pentru a evalua tipul și severitatea reacției lor anterioare la sulfonamide, deoarece anumiți indivizi pot fi desensibilizați la TMP-SMX. Pacienții cu PCP se agravează uneori după două până la trei zile de terapie. Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când se ia decizia de spitalizare. În general, următoarele sunt indicații pentru spitalizare: boală suficient de gravă pentru a justifica tratamentul cu corticosteroizi, indiferent dacă se utilizează terapia anti-Pneumocystis intravenoasă sau orală; tratamentul inițial cu pentamidină intravenoasă, având în vedere potențialele efecte secundare ale terapiei (în special, hipoglicemie și hipotensiune arterială); și pacienții pentru care respectarea terapiei sau monitorizării de laborator este probabil să fie dificilă.

Profilaxia infecției cu Pneumocistis Jiroveci

a. Profilaxia primară – se face la pacienții care nu au avut infecție cu pneumocistis jiroveci, însă au avut alte infecții

b. Profilaxia secundară – După finalizarea unui curs inițial de tratament de 21 de zile, pacienții trebuie să continue să primească terapie antimicrobiană în doză redusă pentru a preveni infecțiile recurente (adică, profilaxia secundară). Riscul de a dezvolta PCP recurent fără profilaxie secundară este de 60 până la 70% pe an la pacienții care nu primesc TAR. Regimurile antimicrobiene utilizate pentru profilaxia secundară sunt aceleași cu cele utilizate pentru prevenirea infecției inițiale și sunt descrise mai jos. Profilaxia secundară poate fi întreruptă la pacienții care primesc ART dacă au o încărcătură virală nedetectabilă și o creștere a numărului de CD4 la ≥ 200 celule/microL timp de cel puțin trei luni. Întreruperea profilaxiei este, de asemenea, rezonabilă dacă numărul de CD4 este între 100 și 200 de celule/microL și ARN-ul HIV rămâne sub limita de detecție timp de aproximativ șase luni. Mai multe studii au evaluat când profilaxia poate fi întreruptă. De exemplu, într-un studiu randomizat de 113 pacienți cu HIV cu PCP anterior pe TAR, profilaxia secundară a fost întreruptă în siguranță după ce numărul de celule CD4 a crescut la > 200 celule/microL timp de mai mult de trei luni. Printre cei 60 de pacienți care au întrerupt profilaxia, nu au existat episoade de PCP în timpul unei urmăriri mediane de 12 luni (IC 95% 0 până la 4,5 episoade la 100 de ani-persoană). Nu este clar dacă profilaxia trebuie întreruptă la pacienții care au fost diagnosticați cu PCP când numărul lor de CD4 era ≥ 200 celule/microL. Discutăm opțiunea de a întrerupe profilaxia PCP cu persoanele care au obținut supresia virusologică pentru o perioadă de timp (de exemplu, cel puțin trei până la șase luni), deoarece controlul viremiei HIV îmbunătățește funcția imună independent de numărul absolut de celule CD4. Cu toate acestea, dacă PCP apare la un număr de CD4 > 200 celule/microL în timpul tratamentului cu TAR, poate fi prudent să se continue profilaxia pe tot parcursul vieții.

La valori ale CD4 sub 100/mm^3 trebuie luate în considerare micobacteriozele atipice și altele cum ar fi criptococoza pulmonară. Pacienții cu infecție HIV/SIDA sunt predispuși la infecții pulmonare. Trebuie avut în vedere că în funcție de nivelul de imunosupresie tabloul clinic poate fi atipic, de multe ori silențios.

D. Pneumonia la pacienții splenectomizați (splenectomia anatomică sau funcțională), trebuie tratată în urgență de obicei ca o ***pneumonie pneumococică*** până la proba contrarie. Sunt în general pneumonii grave cu evoluție fulminantă și prognostic rezervat în absența tratamentului.

E. Pneumoniile la consumatorii de droguri. Persoanele ce utilizează droguri injectabile prezintă un risc de 10% mai mare de a dezvolta pneumonii comunitare comparativ cu populația generală. Aceasta se datorează mai multor factori [20]:

- fumatul concomitent sau drogurile ilicite alterează apărarea pulmonară locală, activitatea macrofagelor și clearance-ul mucociliar
- stupoare indusă de anumite droguri favorizează pneumonia de aspirație/ supurațiile pulmonare
- bacteriemia secundară injectării drogurilor cu răspândire hematogenă la nivelul plămânilor
- pacienții HIV pozitivi consumatori de droguri prezintă un risc mult mai mare de a dezvolta pneumonii bacteriene comparativ cu pacienții HIV pozitivi fara consum asociat de stupefiante.

Agenții etiologici cei mai frecvenți incriminați sunt: *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae* și *Escherichia coli* fără a se putea separa cu exactitate utilizatorii de droguri HIV pozitivi de cei HIV negativi. Antibioterapia este de obicei empirică în funcție de tabloul clinic, aspectul radiologic (opacități localizate sau difuze) și necesitatea de spitalizare. Pacienții cu simptome tipice de pneumonie bacteriană, consolidare localizată pe radiografia de torace regim antibiotic inițial este asemănător cu cel al pneumonie comunitare. În cazul în care pneumonia progresează în ciuda tratamentul antibiotic, un tratament antifungic și pentru micobacterii nontuberculoase trebuie luat în considerare. Candida pneumoniae a fost depistată la consumatorii de droguri intravenoase atunci când seringa este contaminată. Consumul de droguri intravenoase este un factor de risc pentru infecția HIV, în consecință acești pacienți ar trebui testați în acest sens acolo unde nu se cunoaște statusul HIV pozitiv/negativ.

O altă modalitate de apariție a infecțiilor bacteriene pulmonare la acești pacienți este prin embolii

septici ce se formează la nivelul venelor periferice, tromboflebitelor superficiale ce favorizează multiplicarea bacteriană locală, sau la nivelul valvei tricuspide. Pacienții se prezintă de obicei cu febră, dar nu au un suflu cardiac audibil sau semne periferice de endocardită. Hemoculturile sunt pozitive iar radiografia toracică/CT pune în evidență opacități pulmonare multiple-flu delimitate, cavități, abcese, zone de infarct pulmonar sau gangrenă pulmonară.

F. Pneumonia la pacienții tratați cu terapie imunosupresoare pe o perioadă lungă. În această categorie sunt incluși pacienții ce au beneficiat de transplant de organe, pacienții cu boli sistemice sau alte boli ce necesită terapie imunosupresoare sau biologică pe termen lung. Se consideră că prezintă un risc crescut atunci când:

- s-a administrat Prednison 15 mg/zi, cel puțin 6 luni; o metaanaliză a 42 de studii observaționale a descris o creștere a riscului de apariția a infecțiilor pulmonare în funcție de doză: 1,5-4 ori pentru doze de glucocorticoizi cuprinse între 5 mg-20 mg/zi
- sau când corticoterapia se asociază unui alt agent imunosupresor;

Cele mai frecvente infecții pulmonare întâlnite la acești pacienți sunt: tuberculoza pulmonară, pneumocistoza pulmonară, pneumopatiile cu bacterii cu creștere lentă (nocardioza), micozele pulmonare (aspergiloza). Tratamentul se face țintit după izolarea agentului responsabil prin efectuarea bronhoscopiei cu lavaj.

Pneumonia asociată infecției COVID-19 (Coronavirus disease 2019)

Afectarea pulmonară în COVID-19 este cea mai frecventă formă de manifestare a bolii. Spectrul clinic variază de la o afectare ușoară/moderată (81% din cazuri) până la forme severe de pneumonie asociată cu insuficiență respiratorie hipoxemică (14% din cazuri) și chiar insuficiență pluriorganică în formele critice de boală (5%).

Virusul pătrunde în plămâni pe cale aeriană și se fixează de receptorul enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE 2). Acesta se găsește la polul apical al celulelor epiteliale de tip II din alveole și servește ca loc de fixare și multiplicare a virusului. Prezența virusului induce injurie alveolară și inflamație interstițială, ceea ce activează mecanisme imune înnăscute și adaptative, determinând acumularea de citokine proinflamatorii, interleukine și factor de necroză tumorală alfa. Această furtună de markeri inflamatori – furtuna citokinică – are un rol central în fiziopatologia COVID-19, însă mecanismul ce stă în spatele ei nu a fost încă pe deplin elucidat. Din punct de vedere anatomopatologic pneumonia COVID-19 este o pneumonie interstițială la care se asociază distrugere alveolară difuză cu infiltrare de macrofage, formare de membrane hialine și edem al pereților alveolari. Există și o afectare a vaselor pulmonare cu trombi hialini, microhemoragii, edeme ale pereților vasculari și infiltrare de celule inflamatorii [22].

Cu toate că oricine poate face pneumonie COVID-19, sunt mult mai predispuse persoanele vârstnice (> 65 de ani), pacienți instituționalizați, cei cu boli cardiovasculare și pulmonare cronice, diabeticii și pacienții cu variate grade de imunosupresie (boală neoplazică, terapie imunosupresoare, HIV/SIDA). Factorii genetici pot juca si ei un rol în severitatea bolii. Se pare că persoanele tinere cu imunodeficiențe primare sunt mai predispuse la forme severe de COVID-19 [23,24].

Clinic pacienții pot prezenta tuse seacă sau productivă, expectorație de cele mai multe ori mucoasă, sindrom febril, fatigabilitatea extremă și dispnee. Este o pneumonie ce afectează ambii plămânii, iar aspectul imagistic este caracteristic. Leziunile pulmonare, în general cu aspect de sticlă mată (vezi fig. 6.3) sunt multiple, evolutive, difuz distribuite predominant la periferia plămânilor și la nivelul lobilor pulmonari inferiori. Pe măsura ce boala progresează, leziunile se extind spre centrul câmpurilor pulmonare. De menționat leziunile subpleurale periferice care pot avea forma de triunghi/pană, similar infarctelor pulmonare. Acestea reflecta leziunile pulmonare auto-provocate ale pacientului (P-SILI- patient self induced lung injuries). Într-adevăr, P-SILI pot apărea in urma efortului inspirator anormal de mare care persistă în timp. De fapt, pacienții cu COVID-19 se confrunta cu un impuls respirator si un volum curent de aer crescute cu câteva zile înainte de a se prezenta la spital. În faze avansate apare aspectul de „plămân alb", un amestec „sticla mată" și zone de condensare.

Evaluarea severității afectării pulmonare se face calculând pe CT de torace scorul total de severitate (total severity score-TST)[24]. Acesta evaluează gradul afectării pulmonare prin aprecierea separată a celor 5 lobi. Fiecărui lob, i se dă în funcție de afectare un scor de la 0-5 , indicând gradul afectării pulmonare:

0– lobul nu este afectat deloc
1– afectare pulmonară sub 5%
2– afectare pulmonară 5-25%
3– afectare pulmonară 26-49%
4– afectare pulmonară 50-75%
5– afectare pulmonară peste 75%

Scorul total de severitate se obține prin însumarea scorurilor obținute de la fiecare lob individual și variază de la 0– plamân fără leziuni la 25 (afectare pulmonară severă) [24].

Diagnosticul de certitudine se face în prezența testului genetic – RT-PCR SARS-COV2 – (real time polimarase chain reaction for Severe Acute Respiratory Syndrome- coronavirus 2) ce confirmă prezența virusului la nivelul nazo/orofaringelui.

Tratamentul pneumoniei COVID-19 este de fapt tratamentul infecției SARS-COV2 (Severe Acute Respiratory Syndrome- coronavirus 2). Atunci când se asociază și insuficiența respiratorie hipoxemică (saturația în oxigen a sângelui periferic < 93%) se administrează corticoterapie sistemică (dexametazonă, medrol sau prednison). Protocolul național actual de tratament al infecției cu coronavirus 2019 [25] recomandă administrarea intravenoasă de:

- dexametazonă 0,15 mg/kgc/zi – maximum 6 mg/zi,

sau

- metil-prednisolon 0,8 mg/kg/zi – maximum 32 mg/zi,

sau

- hemisuccinat de hidrocortizon 160 mg/zi

Antibioticele nu se administrează de rutină în infecția cu SARS-COV2. Ele trebuiesc prescrise doar în prezența semnelor clinice sau imagistice de infecție bacteriană (leucocitoză, procalcitonina crescută, focare de condensare la CT de torace, sindrom febril). Sunt necesare foarte rar de la începutul tratamentului, deoarece coinfecțiile bacteriene simultane infecției SARS-CoV-2 nu sunt frecvente. Alegerea antibioticelor pentru situațiile rare de infecție bacteriană concomitentă sau supraadăugată trebuie să țină cont de eficiență, dar și de riscurile de dismicrobisme: infecții cu Clostridium difficile, selectarea de tulpini bacteriene rezistente la antibiotice. Conform uptodate [26] terapia antibiotică empirică la pacienții cu infecție SARS-COV2 concomitentă este similară celei din pneumoniile comunitare la pacienții spitalizați (vezi secțiunea „Tratamentul pneumoniei comunitare la pacienții spitalizați" din acest capitol). Pentru infecțiile pulmonare asociate asistenței medicale de etiologie bacteriană care apar în timpul îngrijirii pacienților cu COVID-19 tratamentul antibiotic depinde de tulpinile bacteriene izolate în serviciul respectiv [25].

Prognosticul: Complicația cea mai de temut a pneumoniei COVID-19, pe termen scurt, o reprezintă insuficiența respiratorie severă (sindromul de detresă respiratorie acută), asociat cu o mortalitate ridicată atunci când necesită intubație și ventilației mecanică. Suprainfecția bacteriană, asociată de cele mai multe ori îngrijirilor medicale este de asemenea o complicație asociată cu un prognostic prost pe termen scurt.

Prognosticul pe termen lung depinde de severitatea pneumoniei și de prezența comorbidităților. La cea mai mare parte a pacienților leziunile se resorb complet la 6 luni. O parte din pacienți pot dezvolta pneumopatie interstițială fibrozantă cu impact important asupra calității vieții [27].

În concluzie pneumoniile reprezintă o categorie de boli infecțioase aparte, cu etiologii și manifestări clinice variate – de la tuse, febră și dureri toracice, până la insuficiență respiratorie acută ce necesită o evaluare atentă în vederea stabilirii diagnosticului și inițierii terapiei adecvate.

BIBLIOGRAFIE

1. Ramirez JA, File Jr. TM, Bond S. Overview of community-acquired pneumonia in adults, accessed at https://www.uptodate.com/contents/overview-of-community-acquired-pneumonia-in-adults on 11.04.2021

2. Collège des Enseignants de Pneumologie 2018. Item 151- Infections broncho-pulmonaires communautaires de de l'adulte

3. Marshall DC, Goodson RJ, Xu Y ET al. Trends in mortality from pneumonia in the Europe union: a temporal analysis of the European detailed

mortality database between 2001 and 2014. Respiratory Research (2018) 19:81 accesed online at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5935998/ on 06.February 2020

4. Bumbăcea D, Miron AB. Pneumoniile comunitare pg 97- 117.Pneumologia sub redacția Miron Bogdan. Ed Universitară "Carol Davila", Bucuresti 2004

5. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: Incidence, epidemiology, and mortality. Clin Infect Dis 2017; 65(11):1806-1812. By permission of Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. Copyright © 2017.

6. Mandell, LA, Wunderink, RG, Anzueto, A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44:S27. Copyright © 2007 University of Chicago Press

7. Metlay JP, Waterer GW, Long AC et al. Diagnosis and Treatment of Adults with community aquired Pneumonia. An Official Practice Guideline of the American thoracic Soceity and Infectious Disease Scoiety of America. Am J Respir Crit Care Med. 2019: 2000(7); 45-67

8. File MT, Ramirez JA, Bond S. Treatment of community-acquired pneumonia in adults in the outpatient setting accesed at : https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-community-acquired-pneumonia-in-adults-in-the-outpatientsetting on 29.10.2021

9. Lim WS, Woodhead M, British Thoracic Society. British Thoracic Society adult community acquired pneumonia audit 2009/10. Thorax 2011; 66:548

10. File MT, Ramirez JA, Bond S . Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization accessed at https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-community-acquired-pneumonia-in-adults-who-require hospitalization on 29.10.2021

11. Wan YD, Sun TW, Liu ZQ, et al. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Chest 2016; 149:209

12. Wu WF, Fang Q, He GJ. Efficacy of corticosteroid treatment for severe community-acquired pneumonia: A meta-analysis. Am J Emerg Med 2018; 36:179

13. Fishman JA, Blumberg EM, MD; Bond S, MD Approach to the immunocompromised patient with fever and pulmonary infiltrates https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-immunocompromised-patient-with-fever-and-pulmonaryinfiltrates

14. Stover DE, King J, Mitty J Approach to the HIV-infected patient with pulmonary symptoms accessed at https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-hiv-infected-patient-with-pulmonary-symptoms? On 22.10.2021

15. Bacterial pulmonary infections in patients with HIV Lucas GM, MD, Sax PE, Bogorodskaya M. Bacterial pulmonary infections in patients with HIV. https://www.uptodate.com/contents/bacterial-pulmonary-infections-in-patients-with-hiv?

16. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. Arch Intern Med 2003; 163:1009

17. Friedman LN, Williams MT, Singh TP, Frieden TR. Tuberculosis, AIDS, and death among substance abusers on welfare in New York City. N Engl J Med 1996; 334:828.

18. Grønborg HL, Jespersen S, Hønge BL, et al. Review of cytomegalovirus coinfection in HIV-infected individuals in Africa. Rev Med Virol 2017; 27

19. Sax PE, Gandhi RT, Bogorodskaya M. Treatment and prevention of Pneumocystis infection in patients with HIV. accessed at https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-pneumocystis-infection-in-patients-with hiv? Accessed on 22,10,2021

20. Overview of pulmonary disease in people who inject drugs Lee JS, King ED, Jr, Hollingsworth H, https://www.uptodate.com/contents/overview-of-pulmonary-disease-in-people-who-inject-drugs?

21. Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses. Arthritis Res Ther 2011; 13:R139

22. Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. Clin Exp Med. 2020;20(4):493-506. doi:10.1007/s10238-020-00648-x

23. van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, van Deuren RC, Steehouwer M, van Reijmersdal SV, Jaeger M, Hofste T, Astuti G, Corominas Galbany J, van der Schoot V, van der Hoeven H, Hagmolen Of Ten Have W, Klijn E, van den Meer C, Fiddelaers J, de Mast Q, Bleeker-Rovers CP, Joosten LAB, Yntema HG, Gilissen C, Nelen M, van der Meer JWM, Brunner HG, Netea MG, van de Veerdonk FL, Hoischen A. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. JAMA. 2020 Aug 18;324(7):663-673. doi: 10.1001/jama.2020.13719. PMID: 32706371; PMCID: PMC7382021

24. Wu C, Chen X, Yanping C et al (2020) Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan. China JAMA Intern Med 180(7):934-94325

25. Ministerul Sănătății – Protocolul de tratament al infecției cu virusul SARS-CoV-2, din 29.12.2021. Parte integrantă din Ordin 487/2020, Ordin 2961/2021. Monitorul Oficial, Partea I nr. 1246 din 30 decembrie 2021.

26. Kim AY, Gandhi RT, Hirsch MS, Bloom A. COVID-19: Management in hospitalized adults accesed at https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized adults. On 09 January 2022

27. Ali, R.M.M., Ghonimy, M.B.I. Post-COVID-19 pneumonia lung fibrosis: a worrisome sequelae in surviving patients. Egypt J Radiol Nucl Med 52, 101 (2021). https://doi.org/10.1186/s43055-021-00484-3

7

ASTMUL BRONȘIC

Milena Adina Man, Sergiu Lucaciu

Epidemiologia astmului

Astmul bronșic este una dintre cele mai frecvente boli netransmisibile, cu impact substanțial asupra calității vieții, care afectează toate categoriile de vârstă [1].

Reprezintă o problemă gravă de sănătate la nivel global, având o prevalență la persoanele adulte între 1% și 21%. Până la 20% dintre copiii cu vârstă cuprinsă între 6-7 ani prezintă, în decurs de un an episoade de wheezing [2].

La nivel mondial aproximativ 300 de milioane de oameni suferă de astm și se estimează ca până în 2025, încă 100 de milioane de persoane să fie afectate [1].

Astmul ocupă la nivel global locul 16 privind cauzele anilor de viață ajustați pentru dizabilitate și locul 28 în ce privește povara bolii, măsurată prin numărul de ani pierduți datorită bolii. Există o mare varietate geografică a prevalenței, severității și mortalității datorită astmului [3].

Majoritatea deceselor legate de astm apar în țările slab dezvoltate și în curs de dezvoltare. Așadar reprezintă o problemă de sănătate publică pentru toate țările, nu doar pentru țările dezvoltate [4, 5].

În ciuda progreselor mari realizate în ultimii ani în tratamentul astmului, sunt necesare măsuri de îmbunătățire în ce privește educația pacienților, metodele de diagnostic și managementul personalizat al cazurilor [3].

Potrivit estimărilor OMS, în anul 2016 au fost 417 918 de decese cauzate de astm la nivel global și 24,8 milioane de ani de viață ajustați pentru dizabilitate (DALY – disability adjusted life years) atribuibili astmului [6].

Aproximativ 5-10% din populație suferă de astm, incidența în anul 2017 fiind de 43,12 milioane de cazuri noi/an (0,56%), în timp ce prevalența în același an a fost de 272,68 milioane de cazuri (3,75%), iar mortalitatea de 0,49 milioane de decese (0,006%) [7].

În a doua jumătate a secolului al XX-lea, în special începând cu anii 1960, în urma unor studii transversale, efectuate în mai multe țări dezvoltate, s-a observat o creștere accentuată a prevalenței astmului bronșic în paralel cu prezența altor alergii, precum eczema și rinita alergică [3].

La sfârșitul anilor 1980, s-a vehiculat teoria conform căreia expunerea crescută la alergeni de interior, precum acarienii, pisicile, mucegaiul, mobilierul și covoarele de pluș, ar putea contribui la creșterea alergiilor și a astmului. În 1989, Strachan a propus „ipoteza igienei", sugerând că expunerea scăzută la

medii neigienice în viața timpurie ar putea duce la creșterea prevalenței [3].

O explicație pentru prevalența mare a alergiilor și astmului, sugerată de Rook și colab., în 2003 este absența expunerii la microorganisme nepatogene și la bacterii comensale. Astfel a apărut ipoteza „diversității microbiene", care sugerează că elementele cheie în reglarea și pregătirea sistemului imun sunt mediile bogate în diversitate microbiană din tractul respirator și mucoasa intestinală [3].

Dacă înainte de 2000 în majoritatea țărilor s-a văzut o creștere a prevalenței astmului, datele ulterioare au arătat tendințe diferite între țări. În țări precum Italia și Suedia prevalența a continuat să crească, în timp ce în alte țari, precum Danemarca și Coreea, s-a observat un platou, conform datelor din 2010, respectiv 2014 [1].

S-a emis ipoteza că schimbarea rapidă a stilurilor de viață și expunerile au condus în ultima jumătate a secolului precedent la apariția astmului la indivizii susceptibili, însă nu au fost descoperiți factorii care contribuie la scăderea, respectiv platoul prevalenței astmului [1].

Astmul creează o povară substanțială pentru familii și indivizi și deseori restricționează activitățile zilnice ale bolnavilor. Este sub-diagnosticat și sub-tratat. Expunerea variabilă la factori de mediu (de exemplu calitatea slabă a aerului) și genetica contribuie cel mai probabil la prevalența variabilă. De asemenea, o parte a acestei variabilități se poate atribui și diferențelor între definițiile și metodele de diagnostic folosite [8].

Definiția astmului

Astmul bronșic este o boală heterogenă caracterizată prin inflamația cronică a căilor aeriene și creștere a hiperreactivității bronșice însoțită de obstrucție variabilă a căilor respiratorii cu episoade recurente de dispnee, tuse, wheezing și senzație de constricție toracică, în special noaptea și dimineața devreme. Obstrucția căilor aeriene în astmul bronșic este difuză, variabilă și de cele mai multe ori reversibilă spontan sau sub tratament [2].

În prezent se recunoaște că astmul nu poate fi o singură boală, ci un grup de fenotipuri heterogene cu etiologii și prognosticuri diferite [3].

Dovezile actuale sugerează că astmul este o tulburare complexă, multifactorială și etiologia sa este atribuită din ce în ce mai mult interacțiunilor dintre susceptibilitatea genetică (loci de susceptibilitate pentru astm pe gene), factori ce țin de gazdă (obezitate, factori nutriționali, infecții, sensibilizare alergică) și expunerile de mediu (poluarea aerului, polen, mucegai, alți aeroalergeni și vremea) [3].

Astmul cu debut în copilărie se manifestă în general ca un fenotip alergic, iar în cazul astmului cu debut la vârsta adultă predomină fenotipul non-alergic [3].

Acum douăzeci de ani, studiul și tratamentul astmului bronșic se concentra pe mecanismele bronhospasmului, ținta tratamentului fiind tonusul musculaturii netede a căilor respiratorii [9].

Inflamația căilor aeriene a fost neglijată, cu excepția „astmului sever". Utilizarea bronhoscopului cu fibră optică și a biopsiei, a mutat atenția terapeutică spre medicamentele antiinflamatorii, fiind descoperită importanța inflamației în astm. Părerea actuala este că bronhoconstricția, inflamația și hiperreactivitatea căilor respiratorii nu se exclud reciproc [9].

Inflamația acută și cronică, inclusiv edemul căilor respiratorii, secreția de mucus și modificarea funcției musculare netede bronșice au un rol important, dacă nu central, pentru obstrucția fluxului de aer și reactivitatea generală a căilor respiratorii în astm [10].

Deși astmul acoperă un spectru larg de severitate clinică, modificările inflamatorii pot fi observate chiar și în căile respiratorii ale astmaticilor asimptomatici [9].

Patogeneza astmului

Componentele celulare ale răspunsului inflamator astmatic, reprezintă mecanismele de bază ale inflamației acute și cronice, proprietățile acestor celule și mediatorii produși de acestea contribuind la fiziopatologia astmului [11].

Atopia, sau predispoziția genetică de a dezvolta anticorpi IgE specifici împotriva alergenilor de mediuobișnuiți, reprezintă cel mai puternic factor de risc identificabil pentru dezvoltarea astmului [11].

Interacțiunile dintre celulele mezenchimale și epiteliale, remodelarea căilor respiratorii ca răspuns

la inflamație și la leziuni, anomaliile intrinseci ale musculaturii netede ale căilor respiratorii par să moduleze și să se adauge la efectele inflamației pentru crearea prezentării clinice a astmului [11].

Clinic pot fi definite fenotipuri diferite de astm, întărind faptul că astmul este un sindrom cu mai multe mecanisme de bază [11].

Expunerea inițială la alergeni este urmată de elaborarea anticorpilor IgE specifici (etapa sensibilizării) [9].

Antigenul, prezent pentru prima dată în căile respiratorii, este prins în stratul de mucus. Este preluat de celulele prezentatoare de antigen (cel mai frecvent celulele dendritice), fiind ulterior prezentat limfocitelor T CD4+ native. Astfel sunt stimulate apariția celulelor de tip Th2, prezente ulterior în număr mare la nivelul căilor aeriene și implicit citokinele eliberate de acestea (IL-4,IL-5, IL-12, IL-13, GM-CSF) [12].

La expunerea ulterioară la antigen, căile respiratorii sunt bogate în citokine Th2 (T helper), care vor acționa asupra altor tipuri de celule prezente sau recrutate în căile respiratorii, propagând răspunsul inflamator acut [12].

În prezența IL-4 și IL-13 plasmocitele produc IgE, care se leagă de receptorii de mare afinitate de pe suprafața mastocitelor. Antigenul se leagă de suprafața liberă al IgE fixat de receptorul de pe suprafața mastocitului, proces dependent de calciu, ducând la degranularea acestuia cu eliberarea de mediatori ce provoacă bronhoconstricție, edem, distrucție tisulară.

De asemenea, sunt eliberați factori chemotactici, recrutând astfel eozinofile, bazofile, neutrofile și limfocite care vor contribui la faza târzie a răspunsului inflamator [12].

Reglarea producției de IgE specifice este legată de supraexpresia răspunsurilor celulare de tip Th2 în raport cu tipul Th1; această supraexpresie probabil se datorează unei combinații dintre factorii de mediu și influențe genetice. După sinteza și secreția lor de către celulele plasmatice, anticorpii IgE specifici se leagă de receptorii cu afinitate mare de pe suprafața mastocitelor și bazofilelor [11].

Reacția alergică se dezvoltă în două etape:

În răspunsul de *fază timpurie*, după expunerea la pneumoalergeni ambientali (polen), casnici (animale domestice, acarieni) sau profesionali, inhalarea alergenului cauzează alterarea imediată a funcției pulmonare. Clinic se caracterizează prin respirație șuierătoare, tuse și/sau dificultăți de respirație. Răspunsul de fază acută se rezolvă, de obicei, în decurs de o oră [9].

Este inițiat de anticorpii IgE sensibilizați și eliberați de celulele plasmatice. Acești anticorpi răspund la triggerii din mediu, precum cei enumerați mai sus. IgE specifice se leagă de receptorii cu afinitate mare de pe suprafața mastocitelor și bazofilelor. Când un alergen este inhalat, mastocitele „degranulează" și eliberează citokine. Sunt eliberate histamina, prostaglandine și leucotriene [13].

Acestea contractă musculatura netedă, ducând la îngustarea lumenului căilor respiratorii.

O serie de citokine care susțin inflamația (IL-4, IL-5, IL-12 și GM-CSF) sunt produse de limfocitele Th2. IL-13 are rol în remodelare, fibroză, hiperplazie. IL-3 și IL-5 ajută eozinofilele și bazofilele să supraviețuiască [13].

Răspunsul timpuriu se corelează cu eliberarea mediatorilor mastocitari în timpul reacției imediate de hipersensibilitate. Acești mediatori, inclusiv histamină, prostaglandină D2 și cisteinilleucotriene (LTC4, D4 și E4), contractă musculatura netedă a căilor respiratorii, dar pot, de asemenea, stimula căile neuronale reflexe [11].

În *faza târzie* se recrutează la locurile de expunere la alergeni celule inflamatorii și imune, celule T helper, eozinofile, neutrofile, bazofile, ducând la inflamație și bronhoconstricție. De asemenea sunt recrutate monocitele și celulele dendritice, jucând un rol important în medierea și modularea răspunsului la expunerea la alergeni [11, 13].

Răspunsul tardiv, începe la aproximativ 4 până la 6 ore după provocarea alergenică și adesea persistă 24 până la 48 de ore. Un răspuns tardiv izolat este rar și se găsește în principal în astmul profesional [9, 13].

Cei cu căi respiratorii îngroșate în timp, au o durată mai lungă a bolii, datorită căilor respiratorii mai înguste. Ca urmare a inflamației și bronhoconstricției,

există o obstrucție intermitentă a fluxului de aer, rezultând efort respirator crescut [13].

Există o serie de asemănări între astmul cronic și faza târzie: inflamația bronșică, hiperreactivitatea bronșică, răspunsul la terapia bronhodilatatoare.

Inflamația cronică a căilor aeriene, rezultat al interacțiunii factorilor de mediu cu terenul genetic are ca și consecință:

- apariția unei reacții imune Th2 la nivelul căilor aeriene, caracterizată de un profil Th2, însoțit de producția de citokine Th2 (IL-4, IL-5 si IL-13) prin intermediul limfocitelor T helper.
- aceste citokine secretate la nivelul căilor aeriene sunt responsabile de recrutarea, stimularea și activarea altor celule imune ca celulele dendritice și mastocitele.
- celulele circulante recrutate la nivelul căilor aeriene LT (Th2), polinucleare, eozinofile, neutrofile și bazofile vor elibera mediatori inflamatori (histamină, leucotriene)
- la nivelul căilor respiratorii apar modificări de structură la nivelul mucoasei și epiteliului bronșic(ex. înlocuirea celulelor ciliate cu celule caliciforme), îngroșarea membranei bazale cu proliferarea fibrelor de colagen, hiperpermeabilitate bronșică responsabilă de edemul mucoasei, hipertrofia și hiperplazia celulei musculare netede.
- denudarea terminațiilor nervoase senzitive, prin distrucția epiteliului, vor fi activate de mediatori și sunt responsabile de contracția musculaturii netede, cu bronhoconstricție și hiperreactivitate bronșică [14].

Mecanisme particulare:

- astmul indus de efort (inhalarea aerului rece, deshidratare bronșică cu eliberarea de mediatori);
- refluxul gastroesofagian (prin microinhalații acide și reflex vagal);
- iritanți inhalați (profesionali, poluare, fumat) mai puțin cunoscuți, posibil prin mecanisme citotoxice, fagocitoza particulelor iritante cu raspuns macrofagic secundar sau activarea receptorilor celulari.

Factorii de risc pentru astm

Astmul este o afecțiune respiratorie care se datorează cel mai probabil unor interacțiuni complexe între multiple influențe genetice, de mediu și gazdă [15].

Prin studii de asociere s-au identificat multipli factori de risc pentru astm [16].

Mai mult, triggerii de mediu pot influența în mod diferit astmul în momente diferite ale vieții, iar factorii de risc pertinenți se pot schimba de-a lungul timpului [15].

Factori pre- și perinatali

S-a pus accent pe identificarea factorilor din perioada prenatală și perinatală care pot duce la dezvoltarea astmului și a bolilor respiratorii inferioare [3, 16].

În perioada **prenatală** există o multitudine de factori de risc care depind de anumite condiții [15].

Există o asociere între *fumatul matern* și apariția wheezzing-ului la copii, de asemenea există o asociere doză-răspuns între expunerea la fumat și calibrul scăzut al căilor respiratorii la începutul vieții [15].

Nivelurile crescute de *vitamina E* din perioada prenatală au fost asociate cu risc mai mic de apariție a wheezing-ului până la vârsta de 5 ani. Riscul de astm, respectiv respirație șuierătoare la copiii mici, poate fi influențat de aportul matern de *nutrienți antioxidanți, vitaminele C, E* și *zinc* [15].

Centrele mediteraneene au asociat dieta mediteraneeană cu reducerea wheezing-ului, dar reducerea „astmului vreodată" a fost independentă, iar probabilitatea dezvoltării astmului atopic în copilărie a fost în lotul cu consum ridicat de zahăr [3, 16].

Probabilitatea apariției astmului în copilărie poate crește, în cazul unui *control slab al astmului matern* pe durata sarcinii [3, 16].

Utilizarea anumitor *medicamente* (ex. antiacide, antibiotice, acetaminofen) este asociată cu dezvoltarea astmului în copilărie [3, 16].

Stresul matern, prin reglarea axului hipotalamo-hipofizar-suprarenal, pentru reducerea nivelului de cortizol, al copilului, poate influența dezvoltarea unui fenotip alergic [15].

Factori perinatali

Nașterea prematură este un factor de risc pentru astm, precum și *preeclampsia* la mamă [3, 16].

Nașterea prin cezariană, poate crește riscul de astm în copilărie comparativ cu nașterea pe cale naturală. Dezvoltarea atopiei este de 2-3 ori mai pro-

babilă la sugarii născuți prin cezariană de urgență. O posibilă explicație ar fi diferențele din flora intestinală asociată cu modurile diferite de naștere și stresul matern [15].

La copii cu *icter neonatal* rata astmului este mai mare comparativ cu cei fără icter neonatal.

Alăptarea pare să fie asociată cu o incidență redusă a wheezing-ului în primii doi ani de viață.

Un rol important în prevenția astmului ar putea fi suplimentarea postnatală cu *vitamina D* [3, 16].

Patogeneza astmului în timpul copilăriei poate fi corelată cu nașterea prin cezariană, administrarea antibioticelor în perioada neonatală, conținutul scăzut de fibre din dieta maternă, hrănirea cu lapte praf și varietatea de microbi datorită expunerii la mediu [17].

Copilăria

Astmul cu debut în copilărie tinde să afecteze predominant sexul masculin [15].

Funcția pulmonară neonatală. Copiii cu wheezing (și astm bronșic diagnosticat) care persistă până la maturitate au o scădere fixă a funcției pulmonare încă de la vârsta de 7 sau 9 ani [15].

Hipersensibilitatea căilor respiratorii este o componentă centrală în fiziopatologia astmului, reprezentată de răspunsul anormal și exagerat al căilor respiratorii, la stimulii dăunători [3, 16].

Atopia, predilecția genetică de a produce IgE specifice după expunerea la alergeni și sensibilizarea, apariția de IgE specifice alergenului după expunere, sunt condiții prealabile pentru dezvoltarea bolilor alergice [3, 16].

Nivelurile serice ale IgE, indiferent dacă apar sau nu simptome de astm, par a fi strâns legate de hiperreactivitatea bronșică [3, 16].

Analiza nivelului de IgE din sângele ombilical infantil și din ser, în copilărie, sugerează că boala atopică în general, și astmul în special, se corelează cu valoarea IgE din ser, deși valoarea predictivă a nivelurilor crescute este scăzută la nivel individual [3, 16].

Testul alergologic cutanat pozitiv la animale de fermă, animale de companie(pisică), acarian de praf de casă, mucegai, alergen de gândac [3, 16].

Utilizarea medicamentelor în copilărie – Studiile epidemiologice au evidențiat asocieri între utilizarea de către mamă și sugar de acetaminofen și ibuprofen, precum și aportul de antibiotice la sugari și dezvoltarea astmului [3, 16].

Poluarea aerului

Exterior – expunerea timpurie la poluanți specifici (ex. dioxid de azot, dioxid de sulf, monoxid de carbon, particule fine) crește riscul dezvoltării astmului în copilărie, precum și a altor boli respiratorii [3](16].

Interior – poluarea aerului interior este provocată de produse de ardere provenite de la ustensilele pe bază de gaz și incendiile din interior (ex. dioxid de azot), fumul de țigară, compuși organici volatili (ex. formaldehida) [3, 16].

Deși, constatările privind prevalența astmului sunt mixte, se pare că *statutul socio-economic al părinților* mai scăzut duce la o morbiditate mai mare de astm în rândul copiilor [15].

Obezitate – există o legătură direct proporțională între indicele de masă corporală și riscul de astm bronșic [3, 16].

Pubertate precoce – copii care ajung timpuriu la pubertatea au un risc crescut de a dezvolta astm la vârsta adultă [3, 16)

Structura familiei – mărimea familiei, numărul și ordinea fraților pot influența riscul de dezvoltare a astmului. Conform ipotezei igienei expunerea unui copil la un număr substanțial de infecții și la diferite tipuri de bacterii, stimulează dezvoltarea fenotipurilor non-astmatice [15].

Simptomele astmului bronșic pot începe în primii ani de viața. Aproximativ 30-50% dintre copii se confruntă cu episoade wheezing, iar mai puțin de jumătate dintre aceștia vor dezvolta astm bronșic [18].

Vârsta adultă

Expuneri de mediu asociate astmului – astmaticii alergici sau non-alergici, prezintă răspunsuri individuale la factorii declanșatori din mediu, cum ar fi părul animalelor, polenul, alergenii alimentari, sporii de mucegai, fumul de țigară, poluanții din exterior sau din interior, la care se adaugă factorii stilului de viață, cum ar fi dieta, obezitatea și alăptarea [3, 15].

Sensibilitatea la pneumoalergeni – recenzie sistematică recentă, a confirmat că, expunerea la polenul din iarbă, este un trigger important pentru exacerbările astmului în copilărie care necesită prezentarea într-un serviciu de urgență [16].

Fumul de țigară – Conform studiilor bazate pe populație, există o relație între fumat și hipersensibilitatea căilor respiratorii. Studiile au arătat dovezi pentru o asociere între expunerea la fum și dezvoltarea astmului.

- fumatul activ – este un factor de risc pentru dezvoltarea astmului.
- fumul pasiv – expunerea la fumatul pasiv este asociată cu riscul de dezvoltare a astmului [16].

Expuneri profesionale – la alergeni astmatici sau agenți sensibilizanți sunt cauze frecvente și de multe ori subapreciate ale astmului profesional. Acesta include doua subtipuri:

- astmul agravat/exacerbat la locul de muncă și apare la cei cunoscuți cu astm;
- astmul ocupațional, apărut la cei fără astm anterior [3].

Infecțiile respiratorii bacteriene și virale pot declanșa exacerbări ale astmului la copii și la adulți. Există o predispoziție în astm, la infecții severe, precum pneumoniile bacteriene, prin transportul bacteriilor de la nivel superior, nazofaringian (*Streptococcus pneumoniae*). Infecțiile respiratorii virale agravează simptomele astmului bronșic la un număr mare de pacienți, în special la copii. Virusul respirator sincițial (VRS) și rinovirusurile (VR), conform studiilor epidemiologice sunt cel mai des asociate astmului [3]. Hiperreactivitatea căilor respiratorii la histamina inhalată poate fi crescută în infecția acută cu rinovirușii la pacienții cu astm și rinită alergică, dar și la subiecții normali și poate persista după inocularea virusului până la 4 săptămâni [3].

Poluarea aerului din interior.

Poluarea aerului din exterior (ozon și particule cu un diametrul < 2,5 μm) aproape sigur are impact global major asupra astmului, mai ales în țări precum India sau China [3].

Markerii poluării atmosferice legate de trafic, precum expunerea la dioxid de azot și distanțe mari pe drumuri, au fost asociați cu un risc crescut de astm cu debut nou, astm la vârsta mijlocie și persistența astmului [3].

Astmul asociat furtunilor – apare în timpul sau la scurt timp după o furtună, iar persoanele afectate au simptome legate de astm precum tuse, dispnee și wheezing [3].

Factorii stilului de viață.

Obezitatea – în Statele Unite sunt în creștere ratele de prevalență pentru astm și obezitate ajustate în funcție de vârstă [16]. Dieta occidentală a atins proporții epidemice. Acest tip de dietă prezintă un aport caloric ridicat, bogat în grăsimi saturate și zaharuri rafinate și este asociat cu un indice glicemic ridicat, iar în ceea ce privește fibrele și vitaminele, o valoare nutritivă scăzută. Această „dietă obezogenă" poate fi lipsită de proprietăți antioxidante și antiinflamatorii, iar o meta-analiză a constatat că supraponderea și obezitatea sunt asociate cu o creștere doză-răspuns a incidenței astmului la adulți [3].

Bolile cronice sunt deseori asociate astmului bronșic. Aproximativ două treimi (62,6%) dintre pacienții cunoscuți cu astm bronșic au cel puțin o comorbiditate, iar 16% au patru comorbidități [3]. La copii este bine cunoscută asocierea astmului cu alergiile precum, alergia alimentară sau eczema (dermatita alergică). La adult se asociază frecvent cu boli cardiovasculare, osteoporoza, diabetul, sindromul metabolic, precum și cu anxietatea și depresia [3].

Rinita – prezența rinitei reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea astmului cu debut la vârsta adultă [16].

Terapia de substituție hormonală postmenopauză – la femeile aflate la menopauză s-au raportat în studii observaționale o creștere modestă a incidenței astmului bronșic [16].

Microbiomul – Expunerea la bacterii și componente bacteriene poate influența sensibilizarea la alergeni și astm, deși rezutatul depinde de o interacțiune complexă a momentului expunerii (primul an de viață vs mai târziu), localizarea, abundența și diversitatea microbiomului și a componentelor microbiene specifice. Expunerea timpurie la alergen și la anumite bacterii din mediu poate reduce riscul de astm, în timp ce expunerea ulterioară la bacterii poate crește riscul de astm [16].

Factorii de mediu asociați astmului bronșic și influența lor asupra axului intestin-plămân – factorii de mediu pot avea efect protector sau un efect negativ asupra dezvoltării astmului. Unii dintre acești factori (de exemplu, anumite antibiotice, poluarea) sunt capabili să interfereze cu microbiomul intestinal și/sau pulmonar, ducând perturbări ale schimbului bidirecțional prin axa intestin-plămân și la disbioză, crescând prevalența astmului. Factorii de protecție, precum consumul de probiotice sau mediul agricol, duc la o incidență mai scăzută a astmului, însă sunt necesare mai multe studii pentru a analiza impactul direct asupra microbiomului intestinal sau pulmonar [17].

Factorii genetici – la nivel genomic s-au identificat 18 regiuni genomice și mai mult de 100 de gene asociate cu astmul și alergiile. Există, în special regiuni replicate în mod constant pe brațele lungi ale cromozomilor 2, 5, 6, 12 și 13 [15].

Polimorfismul genetic (secvențierea genetică și a proteinelor) – în mare parte au fost identificate trăsăturile genetice comune pentru bolile mai frecvente. În 2018, ca urmarea unui efort de genotipare și bioanaliză, s-au identificat aproximativ 30 de loci genetici comuni în genomul uman. Asocierea dintre astmul cu debut în copilărie și un locus de risc pe comozomul 17q21, a fost cea mai constantă observație [19].

Epigenetica, modificarea expresiei genetice sub actiunea factorilor de mediu – mai mulți factori de mediu precum stratul de ozon, poluarea atmosferică, fumatul, animalele de companie, mediul agricol, expunerea la acarieni sau mucegai, utilizarea antibioticelor sau antipireticelor, infecțiile virale, consumul de lapte de vacă neprelucrat, au fost asociați cu frecvența crescută sau scazută a alergiilor [19].Epigenetica ar putea media efectele mediului asupra homeostaziei celulare și poate contribui la dezvoltarea astmului și a bolilor alergice. Modificările metilării ADN-ului au fost asociate cu nivelurile de atopie și de IgE serice și s-au dovedit a fi diferite între pacienții alergici cu astm, comparativ cu persoanele sănătoase [19]. Modificările epigenetice ar putea media efectele mediului asupra protecției împotriva bolilor alergice sau dezvoltării lor și ar putea constitui o nouă clasă de biomarkeri, oferind noi ținte terapeutice. În ultima perioadă analiza acestor modificări epigenetice a atras un interes major. Epigenetica include metilarea ADN-ului, modificări posttranslaționale ale histonelor, ocuparea nucleozomilor, ARN-uri mici sau lungi care nu codifică. Poate constitui cheia pentru a explica gradul de plasticitate al raspunsului imun pe parcursul vieții [19].

Prezentarea clinică

GINA definește astmul astfel: „Astmul este o boală heterogenă, caracterizată de obicei prin inflamație cronică a căilor respiratorii. Este definită de istoricul simptomelor respiratorii precum respirație șuierătoare, dispnee, senzație de constricție toracică și tuse care variază ca intensitate și timp, împreună cu limitarea variabilă a fluxului expirator [20].

Răspunsul exagerat al căilor respiratorii este o trasătură patognomică a astmului.

Astmul poate fi considerat un sindrom, ce cuprinde multiple afecțiuni care manifestă simptome comune, dar au mecanisme etiologice și patogenetice distincte [9].

Nu numai factorii etiologici evidențiază heterogenitatea fenotipică, ci și istoricul natural al bolii și severitatea la diferiți pacienți [9].

Diagnosticul de astm este clinic, în prezența unui istoric de simptome caracteristice și în baza unor dovezi obiective pentru confirmarea obstrucției variabile a fluxului de aer. De obicei diagnosticul se face cu acuratețe, deși gradul de precizie diagnostică depinde cel mai probabil de vârsta pacientului [9].

La adulții tineri există puține patologii care imită astmul, diagnosticul fiind mai puțin dificil.

Însă, la vârste mai înaintate, apar mai frecvent diferite boli pulmonare, afecțiuni cardiovasculare, diagnosticul diferențial al episoadelor de simptome toracice fiind mai complicat [9].

De exemplu, în contextul apariției unei componente ireversibile a obstrucției căilor respiratorii la astmatici, apare dilema de a distinge între astmul bronșic și boala pulmonară cronică obstructivă legată de fumat [9].

Istoricul simptomelor, tiparul lor de apariție, factorii precipitanți sau agravanți și profilul unei exacerbări tipice sunt elemente importante ale evaluării clinice [9].

În cursul unui episod acut, manifestările obișnuite includ respirația șuierătoare și senzația de constricție toracică. De asemenea, poate să apară dispneea, interpretată deseori ca o senzație de dificultate de inspir sau „intrarea aerului", senzație datorată probabil hiperinflației pulmonare dinamice ce acompaniază episodul acut de astm [9].

Uneori, tusea poate fi singura manifestare a unui episod de astm.

Simptomele sunt variabile în timp, pot să apară brusc sau să evolueze încet în zile sau săptămâni. Severitatea și frecvența simptomelor diferă considerabil în cadrul populației astmatice. Nici unul din simptome nu este specific pentru astm, de aceea, wheezingul este un semn util, majoritatea bolnavilor prezentând mai multe episoade de respirație șuierătoare, ceea ce este mai rar la non-astmatici (BPOC) [9].

Frecvent la adulți, simptomele apar dimineața devreme sau în cursul nopții. Este importantă diferențierea simptomelor nocturne astmatice de refluxul gastro-esofagian sau angină. Simptomele nocturne apar de obicei între orele 04:00 si 06:00 [9].

Forme particulare de astm

Astmul indus de efort. Simptomele declanșate de efort apar de obicei între 5 și 15 minute după o perioadă scurtă de efort (ex. 5 minute) sau după aproximativ 15 minute în cazul unui efort prelungit și dispar după o pauză de aproximativ 30 până la 60 de minute [21].

Antecedente de simptome apărute după efort intens, mai ales în aer rece, sunt sugestive pentru astmul indus de efort. Mai frecvent simptomele apar la finalul efortului. Prezența unei tuse excesive după efort, poate fi semn de astm indus de efort, chiar și în absența wheezingului [9].

Astmul indus de aspirină. Este stabilită asocierea astmului cu sensibilitatea la aspirină și alte antiinflamatoare nesteroidiene. Triada (Widal) astm, polipoza nazală și intoleranța la aspirină, afectează până la 2-3 % din pacienții astmatici și până la 20% din cei cu astm sever [9]. Simptomele, tusea, wheezingul, și/sau senzația de constricție toracică, apar de la 30 până la 120 de minute după ingestia aspirinei sau a oricărui inhibitor de ciclooxigenază-1. Această sensibilitate apare rareori înainte de vârsta adultă timpurie [21].

Astmul secundar expunerilor la locul de muncă – estimativ, până la 10 % din cazurile de astm cu debut nou la adulți se datorează expunerilor legate de locul de muncă [21].

Astmul ocupațional poate fi adesea recunoscut pe seama unui istoric de simptome tipice prezente în timpul zilelor lucrătoare și ameliorarea simptomelor în weekend [9].

Antecedente personale sau familiale de atopie. Este sugestiv pentru diagnosticul de astm bronșic, prezența simptomelor respiratorii specifice la un pacient care are un istoric familial de astm și alergii sau antecedente personale de boli atopice (ex. conjunctivită, dermatită atopică sau rinită alergică) [21].

Istoricul simptomelor astmatice în copilărie. Diagnosticul de „bronșită recurentă" sau „bronșită șuierătoare" în copilărie, precum și simptome ca: tuse cronică, tuse nocturnă, care nu au fost ca urmare a unor infecții respiratorii, favorizează diagnosticul de astm. Anumite trăsături istorice diminuează probabilitatea anterioară de astm [21].

Lipsa îmbunătățirii simptomelor în urma medicamentelor anti-astmatice.

Simptomele concomitente, precum durerea toracică, palpitațiile, senzația de ameteală, sincopa, sunt sugestive pentru diagnostic alternativ, cardiomiopatie, boala coronariană, afecțiuni ale pericardului, boală pulmonară vasculară.

- Debutul, după vârsta de 50 de ani a simptomelor.
- Istoricul de fumat: la pacienții cu > 20 pachete-an [21].

Examenul fizic

Wheezingul, cauzat de fluxul turbulent de aer prin căile aeriene îngustate, este considerat cel mai specific semn în astm. De obicei este prezent în timpul expirului, dar nu este exclusă prezența în inspir. Intensitatea respirației șuierătoare nu este predictivă pentru gradul de obstrucție al pacientului astmatic. Pacienții care acuză doar tuse sau asimptomatici, pot prezenta wheezing la finalul expirului deși, acesta este un semn nespecific și insensibil de astm [9].

Semnele clinice de sinuzită, rinită și polipoză nazală, sunt mai frecvent observate la pacienții astmatici decât la cei cu alte afecțiuni cronice ale căilor respiratorii inferioare sau la cei cu insuficiență cardiacă congestivă [9].

Astmul, în prezentarea sa clasică, cu wheezing, tuse intermitentă, dispnee, provocate de triggeri caracteristici și ameliorate de bronhodilatatoare este ușor de recunoscut, provocarea apare când trebuie făcută distincția de condiții similare și suprapuse. Astfel, în absența unui biomarker sau a unui test de laborator definitoriu, astmul a sfidat o definiție clară, acceptată de toate disciplinele (inclusiv clinicieni, patologi și fiziologi). Clinic, simptomele astmului sunt nespecifice [21].

Investigații paraclinice

Probe funcționale respiratorii

Probele funcționale respiratorii sunt fundamentale atât pentru confirmarea diagnosticului, stabilirea severității astmului, cât și pentru monitorizarea răspunsului la tratament. Diagnosticul de astm este confirmat, de obicei, prin constatare obiectivă prin spirometrie a obstrucției fluxului de aer. În plus, trebuie demonstrată îmbunătățirea semnificativă a volumului expirator maxim pe secundă (VEMS), după administrarea bronhodilatatorului sau prin măsurători repetate în timp [21].

Spirometrul de cabinet este ieftin, spirometria fiind ușor de realizat, astfel că există puține justificări pentru utilizarea măsurătorilor de debit expirator de vârf (PEF) la diagnosticul inițial de astm, sacrificând sensibilitatea și specificitatea diagnosticului [21].

Cu ajutorul spirometriei se obțin:

- Determinarea prezenței limitării fluxului de aer (obstrucția)[raport VEMS / FVC (capacitate vitală forțată) redus].
- Evaluarea reversibilității obstrucției prin repetarea spirometriei după administrarea unui bronhodilatator.
- Caracterizarea severității limitării fluxului de aer (pe baza VEMS ca procent din valoarea normală estimată)
- Pentru pacienții cu flux normal de aer (raport normal VEMS / FVC), se identifică un model restrictiv ca explicație alternativă pentru dispnee (de exemplu, FVC < 80% prezis) [21].

Testarea reversibilității acute a obstrucției fluxului de aer se face prin administrarea de 2 până la 4 pufuri a unui bronhodilatator cu acțiune rapidă (ex.albuterol), de preferat prin spacer (cameră de reținere cu valvă) cu repetarea spirometriei după 10-15 minute. Măsurătorile se pot face înainte și după administrarea bronhodilatatorului. Creșterea VEMS cu 12% sau mai mult, și o creștere absolută a VEMS cu cel puțin 200 ml, se datorează cu certitudine de 95% răspunsului bronhodilatator [21].

Uneori, pacienții cu astm vor avea în urma spirometriei dovada obstrucției fluxului de aer, fără o creștere după bronhodilatație a VEMS de 12% sau mai mare (răspuns „fals negativ") [21].

Motivele pentru răspunsurile fals negative pot fi următoarele:

- inhalarea inadecvată a bronhodilatatorului din cauza problemelor de utilizare corectă a inhalatorului;
- utilizarea recentă a unui bronhodilatator cu acțiune rapidă sau a altor medicamente anti-astmatice (de exemplu, bronhodilatatoare cu acțiune de lungă durată), rezultând o bronhodilatare aproape maximă înainte de testare;
- obstrucție minimă a fluxului de aer în momentul testării (VEMS deja aproape de 100%);
- prezența obstrucției ireversibile a căilor respiratorii din cauza inflamației cronice sau a cicatricilor [21].

Funcția pulmonară în astm poate varia, între sever obstrucționată (mai ales când este slab controlat) și normală. La adulții cu simptome tipice, creșterea sau scăderea VEMS mai mare de 12% și 200 ml față de valoarea inițială sau modificarea debitului expirator de vârf cu cel puțin 20% coincide cu astmul [22].

Măsurarea volumelor pulmonare este utilă pentru excluderea bolilor pulmonare restrictive. În astm se observă de obicei o creștere a volumului rezidual, reflectând închiderea căilor respiratorii la un volum pulmonar mai mare decât în mod normal [22].

Debitul expirator de vârf (PEF) se măsoară cu un dispozitiv simplu și ieftin (peakflowmetru) în timpul unei expirații scurte, puternice [22].

Monitorizarea la domiciliu a variabilității PEF poate fi de ajutor în stabilirea diagnosticului, mai ales în cazul pacienților cu simptome ușoare, intermitente, care pot avea spirometrie normală în momentul consultului [22].

Chiar și o singură determinare a debitului expirator de vârf, efectuată în timpul consultului medical, în momentul în care pacientul prezintă simptome respiratorii, dacă este redusă comparativ cu valoarea normală prezisă, este sugestivă pentru astm bronșic. Însă debitul expirator de vârf redus nu este specific pentru obstrucția fluxului de aer și poate fi prezent și în alte afecțiuni respiratorii [22].

Pe de altă parte, un debit expirator de vârf redus, îmbunătățit cu peste 20% după aproximativ 10 până la 20 de minute de la administrarea unui bronhodilatator cu acțiune rapidă (ex.albuterol) oferă indicii care favorizează diagnosticul de astm [22].

Testarea reactivității bronșice ar trebui limitată la diagnosticarea astmului la sportivi sau pacienți simptomatici, cu spirometrie normală sau când aceasta nu este disponibilă, fiind mai puțin eficientă pentru diagnostic și mai utilă pentru excluderea astmului [22].

O condiție sine qua non pentru astm, reacția anormală a căilor respiratorii este detectată printr-un răspuns exagerat la agenții farmacologici inhalați, precum histamina, metacolina, adenozina ori stimuli fizici, precum exercițiile și hiperventilația [21].

Corelația dintre diferitele teste de provocare a căilor respiratorii este remarcabil de bună, în special între histamină și metacolină și într-o măsură mai mică, între alți agenți farmacologici sau între exercițiile fizice și hiperventilație.Este măsurată concentrația de medicament care cauzează o scădere cu 20% a VEMS (PC20), determinată din curbele de răspuns la doză [21].Conform unor studii, 100% dintre pacienții cu simptome de astm prezente demonstrează PC20 la concentrații de histamină mai mici sau egale cu 8 mg / ml, în timp ce alții, folosind metacolină, au raportat o sensibilitate de aproximativ 85% la același prag PC20 [21]. Majoritatea studiilor indică o specificitate de 90% a testării provocărilor farmacologice când este folosit ca prag de diagnostic un PC20 mai mic sau egal cu 8 mg / ml. Prevalența reacției anormale la subiecții nonatopici, nonastmatici care nu au antecedente de afecțiuni respiratorii variază de la 5 la 10% [21].

Hiperreactivitatea bronșică este asociată și cu alte afecțiuni, inclusiv BPOC, fibroza chistică, insuficiența cardiacă, specificitatea testelor de provocare bronșică în diagnosticul astmului fiind compromisă [21]. Mai mult, leziunile sau inflamația căilor respiratorii – produse de condiții precum expunerea la poluanți, infecțiile respiratorii virale și expunerea la aeroalergeni – pot provoca o stare de reacție anormală, temporară. Drept urmare, provocările farmacologice nu sunt utile pentru diagnosticul diferențial dintre astm și BPOC la pacienții cu valori modificate la spirometrie. De aceea, testarea provocării bronșice este recomandată în evaluarea pacienților cu simptome toracice inexplicabile și rezultate normale ale spirometriei [21].

Valorile *gazometriei arteriale* sunt, de obicei, normale la pacienții cu astm cronic, stabil. Hipoxia este prezentă frecvent în timpul unui episod acut, sever. Datorită hiperventilației PCO_2 este de obicei scăzut. În obstrucția severă PCO_2 poate crește datorită oboselii musculaturii respiratorii și a incapacității de a menține ventilația alveolară necesară [21].

Eozinofilia din sânge. La pacienții astmatici alergici, dar și la cei nonalergici, poate fi observată eozinofilia în sângele periferic (mai mare de 4% sau de 300-400/mm^3). Când este prezentă, poate fi utilă pentru a susține diagnosticul de astm, dar absența eozinofiliei nu are valoare în excluderea astmului. Numarul de eozinofile crescut neobișnuit de mult (mai mare de 800/ mm^3) sugerează prezența altor patologii, precum sindromul Churg-Strauss, aspergiloza bronopulmonară alergică, sindromul Loeffler și eozinofilia tropicală [21].

Dacă pacientul urmează tratament cu corticosteroizi se poate ca eozinofilia să nu fie prezentă. Procentele semnificativ crescute (peste 15% sau peste 1500/mm^3) pot fi cauzate de astm alergic, dar trebuie luat în considerare diagnostice alternative, inclusiv infecții parazitare (ex. Strongyloides), reacții medicamentoase [21].

Atunci când se ia în considerare inițierea tratamentului cu anticorp monoclonal anti-IgE (Omalizu-

mab) sau când se suspectează aspergiloza bronhopulmonară alergică pe baza eozinofiliei, a dovezilor imagistice de obstrucție sau bronșiectazii centrale, testului cutanat alergic pozitiv la aspergilus, se indică *masurarea nivelurilor de IgE totale* la pacienții cu astm persistent moderat până la sever. Studiile epidemiologice au arătat asocierea dintre astm și nivelurile serice de IgE, standardizate după sex și vârstă [21].

Testele alergice cutanate. Chiar dacă pot fi uitilizate pentru diagnosticul astmului, testele alergice pot confima sensibilitatea la triggeri alergici suspectați pentru declanșarea simptomelor respiratorii și pot ghia managementul astmului. Testele alergice sunt efectuate în principal la pacienții cu antecedente de simptome apărute în urma expunerii la anumiți alergeni, simptome persistente și în cazul suspiciunii de expunere la alergeni pertinenți în mediul de acasă (ex. praf, șoareci, gândaci sau animale de companie) sau/și la cei care prezintă simptome de astm moderat până la sever, în ciuda tratamentului convențional [21].

Testele alergice cutanate sunt efectuate cu un panel de aeroalergeni de interior și exterior. Aceste teste au o valoare predictivă foarte mare, astfel că testarea cutanată poate exclude alergia cu certitudine relativă [21]. Atunci când istoricul clinic incriminează aeroalergeni specifici ca factori declanșatori importanți și când simptomele astmului bronșic sunt acompaniate de simptome tipice bolilor alergice, precum conjunctivita și rinita, testele cutanate alergice au valoare pentru a determina dacă pacientul este alergic și rolul alergenilor specifici ca și cauză a astmului [21].

Radiografia toracică. În general, la pacienții cu astm bronșic necomplicat, radiografia toracică este fără modificări semnificative, dar este utilizată în primul rând pentru excluderea altor cauze ale simptomelor respiratorii. Pot fi obiectivate modificări nespecifice cum ar fi: hiperinflația, hili congestivi sau îngroșarea pereților bronșici [21].

Oxidul nitric expirat. Măsurarea oxidului nitric în expir la un pacient, împreună cu alte teste poate ajuta la diagnosticul astmului, însă un nivel normal nu poate exclude astmul. Principiul testului se bazează pe observația ca inflamația eozinofilică a căilor respiatorii din astm duce la creșterea sintetazei oxidului nitric în mucoasa respiratorie, care generează la rândul său oxid nitric în cantitate crescută, în expir [21].

La unii pacienți astmatici, fracția de oxid nitric expirat FENO (concentrația de oxid nitric) este peste nivelurile de FENO la indivizii normali și la cei cu astm bine controlat, stabil. FENO crescut (peste 40, până la 50 de părți/miliard) poate ajuta la diagnosticarea astmului bronșic, deși trebuie excluse alte afecțiuni respiratorii precum rinita alergică sau bronșita eozinofilică [21].

Valorile scăzute ale ON (oxid nitric) expirat au demonstrat sensibilitate și specificitate rezonabile-pentru diferențierea subiecților cu astm de subiecții normali în studiile de cercetare, dar sunt necesare mai multe studii pentru ca ON expirat să poată fi utilizat ca instrument pentru diagnostic [21].

Diagnosticul pozitiv

Un istoric al simptomelor intermitente tipice astmului, plus prezența wheezing-ului la examenul fizic (prezent în asociere cu simptomele și absent atunci când simptomele se rezolvă) indică diagnosticul de astm. Pentru confirmarea diagnosticului de astm sunt necesare două elemente cheie suplimentare:

- demonstrarea limitării variabile a fluxului de aer expirat, de preferat prin spirometrie;
- excluderea diagnosticelor alternative [21].

1. Spirometria inițială arată limitarea fluxului de aer → test de bronhodilatație.

2. Spirometria inițială arată că limitarea fluxului de aer este normală → Spirometria inițială este normală. Pacienții cu astm, asimptomatici în momentul evaluării, au frecvent funcția pulmonară normală. Pentru a confirma diagnosticul clinic la acești pacienți, se pot folosi următoarele strategii:

- repetarea spirometriei la vizitele ulterioare la cabinet atunci când pacientul este simptomatic
- măsurări seriate ale PEF înregistrate în timp de pacient (ex. dimineața și seara, când apar simptomele și după administrarea bronhodilatatorului)

3. Măsurători seriate ale funcției pulmonare în timp. La pacienții cu spirometria inițială normală, pentru diagnosticul astmului o strategie folositoare

este de a solicita pacientului sa utilizeze un dispozitiv portabil pentru măsurarea VEMS şi PEF şi să înregistreze rezultatele obţinute de doua ori/zi timp de două săptamâni sau în prezenţa şi în absenţa simptomelor.

4. Testul provocării bronşice.

5. Diagnosticul bazat pe istoricul pacientului şi evoluţia clinică. În unele cazuri, istoricul şi evoluţia clinică sunt puternic sugestive pentru astm, iar tratamentul este iniţiat, fiind parte din procesul de diagnostic (tabel 7.1) [21].

Tabel 7.1. Abordări pentru identificarea pacienţilor cu astm

Metoda	Probleme
Evaluarea clinică	– criteriile nestandardizate ale medicului pentru diagnostic – tendinţa de supraapreciere a severităţii – accesul la medic poate fi dificil
Anamneza istoricului de diagnostic	– ca şi mai sus – în plus pacientul poate să nu îşi amintească
Anamneza istoricului simptomelor	– posibil influenţat de frecvenţa altor simptome – mai putin specific decât diagnosticul medicului
Răspunsul bronhodilatator	– poate fi influenţat de valoarea VEMS – poate fi lipsit de senzitivitate
Răspunsul bronhoconstrictor	– influenţat de valoarea VEMS – poate fi nespecific

Adaptat după: Weiss ST, Speizer FE. Epidemiology and natual history. In: Bronchial Asthma: Mecanism and Theraputics, 3rd ed, Weiss EB, Stein M (Eds), Little, Brown, Boston 1993

Diagnosticul diferenţial al astmului

La pacienţii cu simptome astmatice argumentele de diagnostic variază parţial în funcţie de vârstă:

- La adolescenţi şi adulţii tineri până la vârstă mijlocie, consideraţiile principale includ crize recurente de bronşită, bronşiectazii,bronşiolită, sarcoidoză, embolia pulmonară, mişcarea paradoxală a corzilor vocale, BRGE (boala de reflux gastroesofagian) şi atacuri de panică [21].
- La pacienţii în vârstă, în special la fumători, trebuie luate în considerareBPOC, insuficienţa cardiacă, boli pulmonare interstiţiale, tumori care implică căile respiratorii centrale şi aspiraţia orofaringiană (tabel 7.2)[21].

Afecţiuni care produc pattern obstructiv pe spirometrie (tabel 7.3).

- BPOC de obicei, apare la pacienţii cu istoric de fumat substanţial (ex. > 20 pachete-an). Prezenţa dispneei la efort şi tusea seacă sau productivă pot imita astmul cu debut la vârsta adultă [21].
- Suprapunerea astm-BPOC (ACO) se caracterizează prin limitarea persistentă a fluxului de aer (poate fi parţial reversibilă) la pacienţii cu componente atât de astm (atopie şi variabilitate mare a

Tabel 7.2. Diagnosticul diferenţial al astmului in prezenţa disfuncţiei ventilatorii [9]

Boala	Comentarii
BPOC	– Antecedente semnificative de fumat – Obstrucţia fluxului de aer mai puţin reversibilă – DLCO redus
Bronşiectaziile	– Probabil secundare unor afecţiuni – Pacienţii prezintă de obicei spută purulentă – Tomografia computerizată este standardul de diagnostic
Sindromul viral reactiv al căilor respiratorii	– Tranzitor, de obicei remite după câteva săptămâni
Rinosinuzita	– De obicei se raportează congestia nazală şi rinoree – Însoţeşte frecvent astmul
Boala de reflux gastroesofagian	– De obicei, există şi alte simptome, dar pot fi nesesizate – Însoţeşte frecvent astmul
Insuficienţă cardiacă congestivă	– De obicei au dispnee de efort, dar nu şi în repaus – Ecocardiografia este utilă
Disfuncţie laringiană	– Stridor – Diagnostic dificil – Este utilă laringoscopia – Poate coexista cu astmul
Obstrucţia căilor respiratorii superioare	– Poate sau nu să prezinte stridor – Curba fluxului de volum poate fi utilă – Diagnostic endoscopic
Obezitate, stres, anxietate	

Tabel 7.3. Afecțiuni care produc pattern obstructiv pe spirometrie

SPIROMETRIA			
Variabile spirometrice	Astm	BPOC	ACO (suprapunere Astm cu BPOC)
VEMS/FVC	Compatibil cu astmul	Nu este compatibil cu diagnosticul (GOLD)	Nu este compatibil decât dacă există dovezi ale obstrucției cronice
Post-BD VEMS/FVC < 0,7	Indică obstrucție; se poate îmbunătăți	Necesar pentru diagnostic conform criteriilor GOLD	De obicei în ACO
VEMS = 80% din prezis	Compatibil cu astmul (control bun între simptome)	Compatibil cu clasa A sau B GOLD dacă post-BD VEMS/FVC < 0,7	Compatibil cu ACO ușor
VEMS < 80% din prezis	Compatibil cu astmul. Factor de risc pentru exacerbări	Indică severitatea obstrucției și riscul de exacerbare și mortalitate	Indică severitatea obstrucției și riscul de exacerbare și mortalitate
Creșterea VEMS > 12% și 200 mL post-BD (obstrucție reversibilă)	De obicei cîndva în cursul astmului; nu este prrezent întotdeauna	Poate apărea în BPOC și mai probabil când VEMS este scăzut, dar de luat în considerare ACO	Poate apărea în ACO și mai probabil când VEMS este scăzut
Creșterea VEMS > 12% și 400 mL post-BD	Probabilitate mare de astm	Neobișnuit în BPOC. De luat în considerare ACO	Compatibil cu diagnosticul de ACO

Adaptat după GINA 2014

limitării fluxului de aer), cât și de BPOC (antecedente de fumat și obstrucție ireversibilă) [21].

- Bronșiectaziile
- Bronșiolita obliterantă sau bronșiolita constrictivă – se definește prin fibroză submucoasă și peribronhială determinând îngustarea concentrică a lumenului bronșiolar [21].
- Obstrucția căilor respiratorii centrale poate fi provocată de numeroase formațiuni maligne și benigne ce pot imita astmul bronșic, cu dispnee la efort și poate evolua spre dispnee la efort minim [21].

Boli asociate – Bolile coexitente cu astmul în mod obișnuit, pot agrava evoluția acestuia.

- Rinita alergică se asociază la majoritatea pacienților cu astm alergic, de asemenea la cel puțin 50% dintre cei cu astm non-alergic [21].
- BRGE și obezitatea pot mima astmul și pot agrava astmul preexistent [21]. Pacienții cu obezitate și astm ușor pot percepe dispneea mai severă decât s-ar anticipa pe baza spirometriei [21].

Diagnostic diferențial în *absența disfuncției ventilatorii (probe funcționale normale)*

- sindrom tusigen cronic
- disfuncții de corzi vocale
- sindrom de hiperventilație [14].

Managementul astmului

Mijloacele folosite pentru a monitoriza astmul includ: evaluarea severității și frecvenței simptomelor (raportate la pacient / părinți sau cu ajutorul scorurilor specifice) și utilizarea măsurătorilor obiective, precum spirometria, hiperreactivitatea bronșică sau markerii inflamatori [23].

Nivelul de control al astmului trebuie să cuprindă atât evaluarea controlului simptomelor, cât și evaluarea riscul viitor [21].

Obiectivele principale ale managementului astmului bronșic sunt:

- optimizarea controlului simptomelor (activitate zilnică normală, fără simptome diurne, treziri

nocturne puține, necesar minim de medicație de urgență, funcție pulmonară optimizată);

- reducerea riscului de exacerbări ale astmului;
- prevenirea întârzierii în dezvoltarea pulmonară la copii;
- prevenirea reducerii funcției pulmonare la adulți (datorită controlului slab al astmului);
- diminuarea efectelor adverse ale medicamentelor [21].

Cele patru elemente esențiale ale managementului astmului sunt:

- educarea pacientului;
- controlul factorilor declanșatori ai astmului;
- monitorizarea modificărilor simptomelor sau funcției pulmonare ;
- terapia farmacologică [21].

Acestea prezintă obiectivele și componentele managementului astmului. Se aplică atât adulților, cât și copiilor [21].

Pentru fiecare pacient, după diagnosticul de astm, *evaluarea astmului* (tabel 7.4) ar trebui să includă evaluarea controlului (fig. 7.1), problemele de trata-

Tabel 7.4. Evaluarea astmului la adulți, adolescenți și tineri de 6-11 ani [după 20 adaptat]

1. Evaluarea controlului astmului = controlul simptomelor și riscurile viitoare de evenimente adverse – evaluarea controlului simptomelor în ultimele 4 săptămâni – descoperirea factorilor de risc posibili pentru exacerbare, obstrucție persistentă ori efecte adverse – măsurarea funcției pulmonare la diagnostic/inițierea tratamentului, 3-6 luni după inițierea terapiei de control, apoi periodic, ex. cel puțin odată la fiecare 1-2 ani, dar mai des la pacienții cu risc și cei cu astm sever
2. Evaluarea problemelor de tratament – documentați treapta actuală de tratament a pacientului – urmăriți tehnica inhalatorie, evaluați aderența și efectele adverse – verificați dacă pacientul are un plan de acțiune pentru astm notat – puneți întrebari legate de atitudinea pacienților și scopul pentru astm și medicație
3. Evaluarea comorbidităților – rinita, rinosinuzita, obezitatea, apnee în somn obstructivă, refluxul gastro-esofagian, anxietatea și depresia pot contribui la accentuarea simptomelor și diminuarea calității vieții, și uneori la controlul slab al astmului

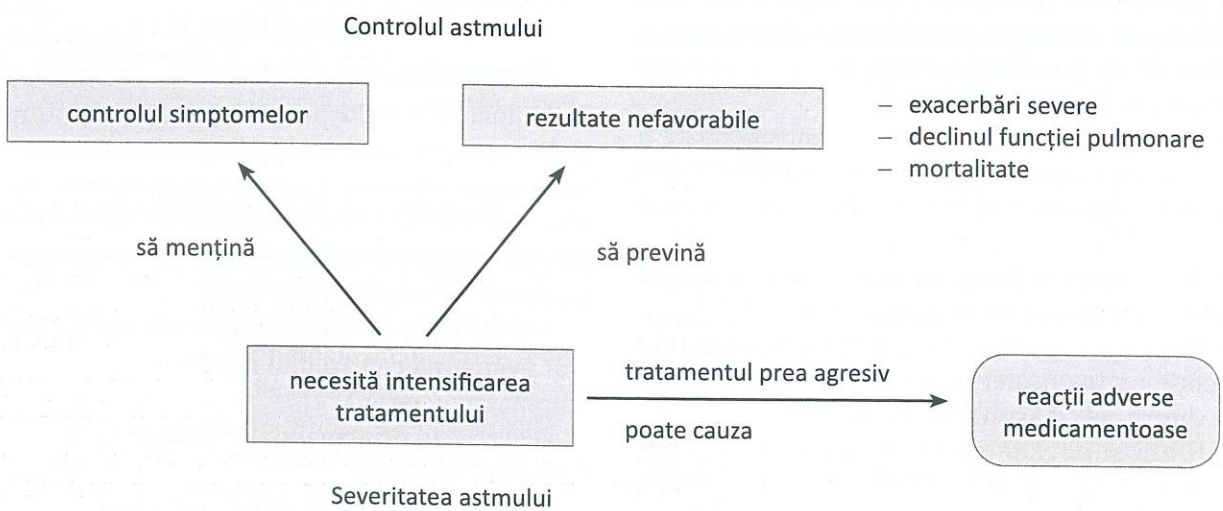


Fig.7.1. Evaluarea controlului astmului [după 24 adaptat]

ment (tehnica inhalatorie și aderența la tratament) și evaluarea comorbidităților [20].

Evaluarea controlului (tabel 7.5)

Cele mai recente ghiduri publicate (GINA, NICE, SIGN / BTS) pentru urmărirea pacienților astmatici, recomandă îndreptarea atenției către monitorizarea proprie a controlului astmului și vizite periodice la ambulator pentru evaluarea statusului clinic și a funcției pulmonare. Frecvența urmăririi pacienților astmatici depinde de severitatea astmului (tabel 7.6) și de necesitatea ajustărilor tratamentului. Conform recomandărilor GINA, funcția pulmonară trebuie înregistrată în momentul diagnosticului, la 3-6 luni de la începerea tratamentului, iar după aceea, „periodic" [23].

Nivelul de control al astmului ar trebui să includă două arii: controlul simptomelor și riscul viitor de evoluție nefavorabilă (tabel 7.7) [23].

Testul pentru controlul astmului (ACT) și chestionarul pentru controlul astmului (ACQ) sunt recomandate de toate ghidurile fiind studiate și validate extensiv atât pentru adulți, cât și pentru copii.

Scorurile de control al astmului bronșic sunt instrumente de monitorizare simple și utile, dar

Tabel 7.5. Evaluarea controlului astmului la pacienții adulți, adolescenți și copii cu vârstă între 6-11 ani [după 20 adaptat]

Controlul simptomelor astmului	**Nivelul de control al simptomelor astmului**			
În ultimele 4 săptămâni		Bine controlat	Parțial controlat	Necontrolat
Simptome prezente pe timpul zilei > 2x/săpt.?	DA / NU	Nici unul dintre acestea	1-2	3-4
Treziri nocturne datorate astmului?	DA / NU			
Necesar de BADSA > 2x/săpt.?*	DA / NU			
A fost limitată activitatea din cauza astmului?	DA / NU			

**Este exclusă medicația de urgență înainte de efort deoarece multă lume folosește de obicei*

Tabel 7.6. Clasificarea severității astmului (≥ 12 ani și adulții) [după 22,28 adaptat]

Componente de severitate		**Intermitent**	**Persistent**		
			Ușor	**Moderat**	**Sever**
Deteriorare	Simptome	≤ 2 zile/săpt.	> 2 zile/săpt. dar nu zilnic	zilnic	pe tot parcursul zilei
IPB normal:	Treziri nocturne	≤ 2x/lună	3-4x/lună	1x/săpt. dar nu în fiecare noapte	des 7x/săpt.
(ani) 8-19 85% 20-39 85% 40-59 75% 60-80 70%	Folosirea medicației de criză	≤ 2 zile/săpt.	> 2 zile/săpt. dar nu > 1/zi	zilnic	de mai multe ori pe zi
	Limitarea activității	fără	limitări minore	limitări moderate	limitări severe
	Funcția pulmonară	VEMS normal între exacerbări VEMS ≥ 80% IPB = normal	VEMS ≥ 80% IPB = normal	VEMS > 60% dar sub 80% din VN IPB redus 5%	VEMS < 60% IPB redus > 5%
Risc	Exacerbări ce necesită corticoterapie orală	0-1 an	≥ 2/an →		
		← Luați în considerare gravitatea și intervalul de la ultima exacerbare. Frecvența și severitatea poate fluctua în timp pentru pacienții aflați în orice categorie de severitate. →			
		Riscul relativ anual de excaerbări poate fi asociat cu VEMS			

Adaptat după: National Heart Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma; 2007:375

Tabel 7.7. Clasificarea controlului astmului la adolescenți și adulți (≥ 12 ani) [22, 28]

Componentele controlului		*Bine controlat*	*Parțial controlat*	*Slab controlat / Necontrolat*
Deficiența	*Simptome*	*≤ 2 zile/săpt.*	*> 2 zile/săpt.*	*zilnic*
	Treziri nocturne provocate de astm	*≤ 2x/lună*	*1-3x/săpt.*	*≥ 4x/săpt.*
	Limitarea activităților	*fără*	*limitare parțială*	*limitare severă*
	Necesar de BADSA (exclus utilizarea înainte de efort)	*≤ 2 zile/săpt.*	*> 2 zile/săpt.*	*de mai multe ori/zi*
	VEMS sau debitul de vârf (PEF)	*> 80% din prezis/valoarea cea mai bună*	*60-80% din prezis/valoarea cea mai bună*	*< 60% din prezis/valoarea cea mai bună*
	chestionare de control *ACT* *ACQ* *ATAQ*	 *≥ 20* *≤ 0,75* *0*	 *16-19* *0,75-1,5* *1-5*	 *≤ 15* *≥ 1,5* *3-4*
Risc	*Exacerbări care necesită corticoterapie sistemică (oral)*	*0-1/an*	≥ 2/an	
		Se ia în considerare severitatea și intervalul de la ultima exacerbare		
	Pierderea progresivă a funcției pulmonare	*Necesită o perioadă mai lungă de urmărire*		
	Efecte adverse ale tratamentului	*Efectele adverse ale tratamentului pot varia, de la absența lor, la efecte adverse importante. Intensitatea efectelor adverse nu se corelează cu nivelul de control al astmului, dar trebuie luat în considerare pentru evaluarea risc-beneficiu*		
Acțiuni recomandate pentru management		*Menține treapta de tratament* *Urmărire periodică regulată la 1-6 luni* *Considerare step down daca controlul se menține cel puțin 3 luni*	*Trecerea la următoarea treaptă de tratament* *Reevaluare peste 2-6 săptămâni* *Pentru efecte adverse ale tratamentului – schimbarea tratamentului*	*Corticoterapie sistemică (oral)* *Escaladarea tratamentului 1-2 trepte* *Reevaluarea după 2 săptămâni* *Pentru efecte adverse ale tratamentului – schimbarea tratamentului*

Adaptat după: National Heart Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma; 2007:375

cele mai multe dintre acestea se referă la o perioadă anterioară scurtă și sunt deseori sunt influențate de percepția subiectivă a simptomelor (de către pacient sau aparținător), din acest motiv, atunci când este posibil, ar trebui combinate cu teste obiective precum spirometria sau o urmărire clinică atentă [23].

Chestionarul ACT (tabel 7.8) pentru controlul simptomelor vine cu 4 întrebări despre simptome, plus un nivel de control autoevaluat. Scorurile variază între 5-25 (cu cât este mai mare cu atât astmul este mai bine controlat). Diferența importantă din punct de vedere clinic este de 3 puncte [25].

- 20-25 astm bine controlat
- 16-19 astmul bronșic nu este bine controlat
- 5-15 astm foarte slab controlat

Chestionarul de control al astmului ACQ (tabel 7.9) conține cinci întrebări despre simptome, unul include utilizarea și scorul pre-bronhodilatator. Scorul variază de la 0-6 (mai mare este mai rău). Diferența minimă importantă este de 0,5 [26].

- 0.0-0.75 – bine controlat
- 0,75-1,5 – zona cenușie
- > 1,5 – foarte slab controlat

Evaluarea severității astmului în practica clinică se face retrospectiv, analizând nivelul tratamentului necesar controlului simptomelor și exacerbărilor, atunci când pacienții au fost tratați cu terapie de control timp de câteva luni (astm ușor, moderat, sever) [20].

Pentru obținerea unui control optim, este esențială monitorizarea funcției pulmonare, severitatea obstrucției fiind un factor de risc pentru exacerbări [23].

Ghidurile NICE recomandă efectuarea unei spirometrii pentru monitorizarea astmului bronșic la fiecare vizită la cabinet, sau cel puțin după 3 sau 6

Tabel 7.8. Chestionar privind controlul asupra astmului (ACT™) [27]

1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceți la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la școală sau acasă?

Tot timpul	Majoritatea timpului	O parte din timp	Puțin timp	Niciodată
1	2	3	4	5

2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați avut dificultăți de respirație?

Mai mult de o dată pe zi	O dată pe zi	De 3-6 ori pe săptămână	O dată sau de două ori pe săptămână	Deloc
1	2	3	4	5

3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-ați trezit în timpul nopții sau mai devreme decât de obicei dimineața, din cauza simptomelor astmului dvs. (respirație șuierătoare, tuse, respirație dificilă, apăsare sau durere în piept)?

4 sau mai multe nopți pe săptămână	2-3 nopți pe săptămână	O dată pe săptămână	O dată sau de două ori	Deloc
1	2	3	4	5

4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați utilizat medicația de criză, prin inhalator sau nebulizator?

De 3 sau mai multe ori pe zi	De 1 sau 2 ori pe zi	De 2 sau 3 ori pe săptămână	O dată pe săptămână sau mai puțin	Deloc
1	2	3	4	5

5. Cum ați evalua controlul pe care l-ați avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?

Nu a fost controlat deloc	Slab controlat	Oarecum controlat	Bine controlat	Controlat pe deplin
1	2	3	4	5

luni de la inițierea terapiei, iar apoi la fiecare 1-2 ani [23].

Monitorizarea debitului expirator de vârf (PEF) la domiciliu, poate fi utilizată ca test funcțional complementar pentru supravegherea astmului [23].

Oscilometria de impuls (IOS) și tehnica oscilațiilor forțate (FOT) pot fi utilizate ca o tehnică alternativă pentru evaluarea funcției pulmonare la copii, deoarece măsurătorile se fac din respirația tidal și copiii mai mici sunt capabili să se conformeze comparativ cu spirometria [23].

Medicații antiastmatice

Opțiunile de tratament cronic pentru astm se împart în 3 categorii mari:

- Medicație de control: folosită pentru controlul simptomelor, reducerea inflamației căilor aeriene, reducerea declinului funcției pulmonare și a riscului de exacerbare.
- Medicația de urgență: administrată tuturor pacienților la nevoie pentru ameliorarea simptomelor precum agravarea astmului sau exacerbarea. De asemenea se recomandă pentru prevenția bronhoconstricției induse de efort.
- Terapiile add-on la pacienții cu astm sever: trebuie luată în considerare când persistă simptomele și/sau prezintă exacerbări în ciuda unui tratament optim cu medicație de control în doza mare și tratamentul factorilor de risc modificabili [20].

Tabel 7.9. Chestionarul ACQ [27]

1. În ultimele 7 zile, cât de des **v-ați trezit**, în medie, noaptea, **din cauza astmului**?	0	Niciodată
	1	Rareori
	2	De puține ori
	3	De câteva ori
	4	De multe ori
	5	De foarte multe ori
	6	Nu am putut să dorm din cauza astmului
2. În ultimele 7 zile, cât de **grave au fost**, în medie, **simptomele dvs. de astm**, când **v-ați trezit** dimineața?	0	Nu am avut simptome
	1	Simptome foarte slabe
	2	Simptome slabe
	3	Simptome moderate
	4	Simptome destul de grave
	5	Simptome grave
	6	Simptome foarte grave
3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă ați fost, în general, în activitățile **dvs.** din cauza astmului?	0	Deloc limitat/ă
	1	Foarte puțin limitat/ă
	2	Puțin limitat/ă
	3	Moderat limitat/ă
	4	Foarte limitat/ă
	5	Extrem de limitat/ă
	6	Total limitat/ă
4. În ultimele 7 zile, câtă **lipsă de aer** ați simțit, în general, din cauza astmului?	0	Deloc
	1	Foarte puțină
	2	Puțină
	3	Moderată
	4	Destul de multă
	5	Multă
	6	Foarte multă
5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, **un hârâit în piept**?	0	Niciodată
	1	Rareori
	2	Puțin timp
	3	O perioadă moderată de timp
	4	Mult timp
	5	Cea mai mare parte din timp
	6	Tot timpul
6. În ultimele 7 zile, câte **pufuri/inhalații** cu bronhodilatator **cu acțiune pe termen scurt** (ex. Ventolin/Bricanyl) ați folosit, în medie, în fiecare zi? *(Dacă nu sunteți sigur/ă cum să răspundeți la această întrebare, vă rugăm să cereți ajutor)*	0	Deloc
	1	1-2 pufuri/inhalații în cele mai multe zile
	2	3-4 pufuri/inhalații în cele mai multe zile
	3	5-8 pufuri/inhalații în cele mai multe zile
	4	9-12 pufuri/inhalații în cele mai multe zile
	5	13-16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile
	6	Mai mult de 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile
7. VEMS (fără bronhodilatator)	0	> 95%
	1	90-95%
	2	80-89%
	3	70-79%
	4	60-69%
	5	50-59%
	6	< 50%

Treapta 1 de tratament: se recomandă CSI (corticosteroizi inhalator) - formoterol doză mică, la nevoie sau înainte de efort fizic; doza maximă de budesonidă-formoterol la nevoie/zi este de 72 mcg de formoterol în total.

Altă opțiune pentru treapta 1 de tratament este doza mica de CSI inhalator când se utilizează BADSA.

Treapta 2 de tratament: medicație de control de primă intenție este doza mică de CSI plus BADSA la nevoie, sau la nevoie CSI-formoterol (la adulți și adolescenți)

Alte opțiuni terapeutice: Antagoniștii receptorilor de leukotriene (LTRA) sunt mai puțin eficiente comparativ cu CSI, dar pot fi o opțiune la pacienții ce nu pot utiliza CSI sau prezintă reacții adverse la CSI sau la cei cu rinită alergică.

Treapta 3 de tratament: doză mică de CSI-BADLA (beta 2 agoniști de lungă durată) plus BADSA (bronhodilatatoare cu durată scurtă de acțiune) la nevoie sau doza mică de CSI-formoterol terapie de control și la nevoie (adulți și adolescenți).

Alte opțiuni terapeutice: pentru pacienții adulți cu rinită alergică sau sensibilitate la praful de casă, cu control suboptimal în ciuda creșterii dozelor de CSI, se poate adauga sublingual, imunoterapie (SLIT), daca VEMS este peste 70% din prezis; CSI în doză medie sau doză mică de CSI plus LTRA.

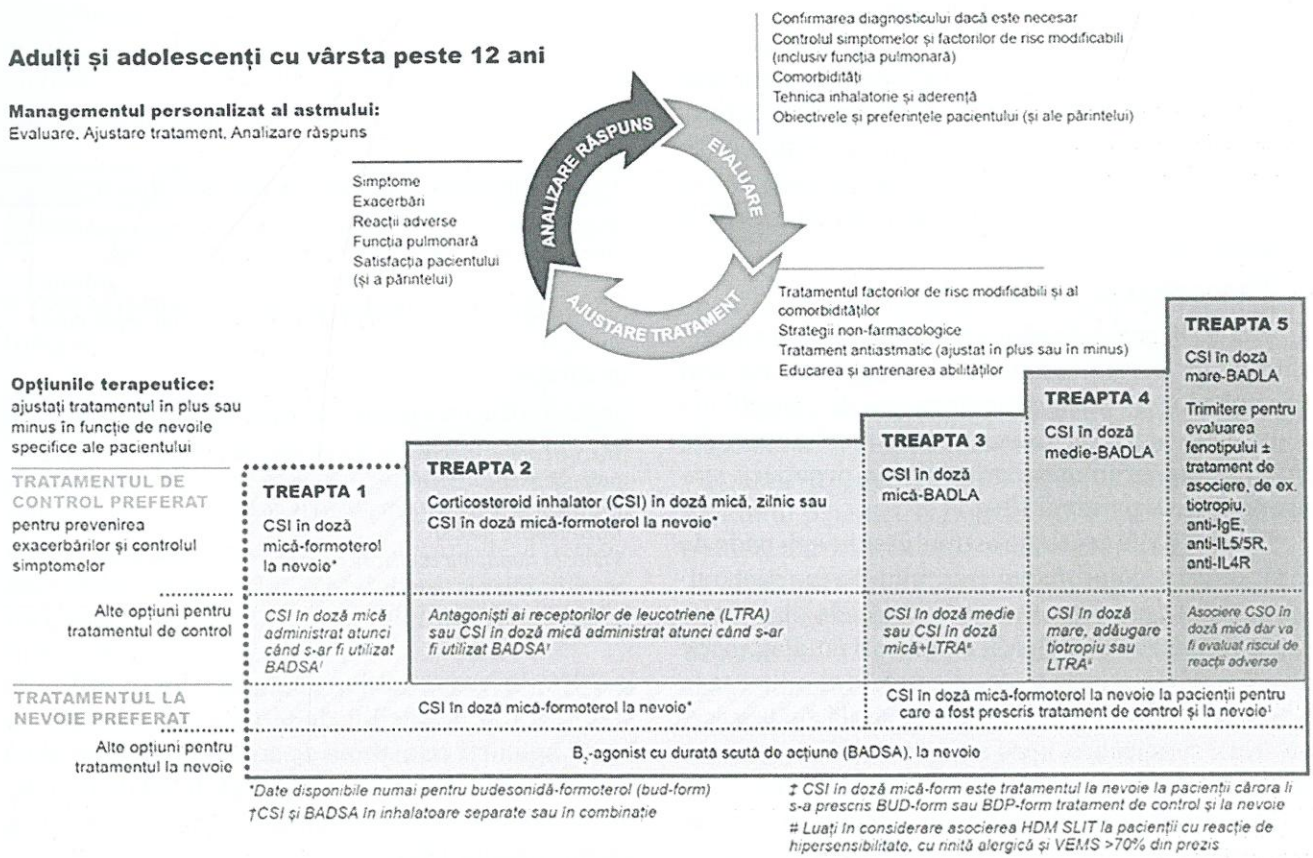
Treapta 4 de tratament: doză mica de CSI-formoterol de control și la nevoie sau doză medie de CSI plus BADLA de control plus BADSA la nevoie.

Alte opțiuni terapeutice doză mare de CSI, asociere de tiotropiu (pulbere fină) la pacienții ≥ 6 ani; pentru adulții cu rinită alergică sau sensibilitate la praful de casă, cu control suboptimal în ciuda creșterii dozelor de CSI, se poate adauga sublingual, imunoterapie (SLIT) daca VEMS este peste 70% din prezis; asocierea LTRA.

Treapta 5 de tratament: evaluare fenotip și luat în considerare tratament de asociere (fig. 7.2).

Doză mare de CSI-BADLA, asociere tiotropiu, asociere azitromicina (3x/săptămână minim 6 luni), asociere anti IgE (omalizumab), asociere anti IL-5/IL-5R (mepolizumab, reslizumab/benralizumab), asociere anti IL-4R (dupilumab), termoplastie bronșică, asociere doză mică de corticosteroid oral (≤ 7,5 mg de prednison/zi sau echivalent) [20].

Există multe modalități, instrumente disponibile-în prezent pentru monitorizarea clinică și obiectivă a astmului, iar unele dintre acestea pot fi realizate de pacienți sau aparținători (ex. PEF), unele (ex. FeNO, spirometrie sau scoruri de astm) pot fi realizate de către medicii generaliști și / sau de către pneumologi, în timp ce altele (cum ar fi examenul sputei și oscilometria) numai de către medicii pneumologi [23].



Pentru copiii cu vârsta între 6-11 ani, consultați Diagrama 8A. Pentru mai multe detalii despre recomandările pentru tratament, dovezi și recomandări clinice despre implementarea în diferite populații, consultați raportul complet GINA 2020 (www.ginasthma.org). Pentru mai multe detalii despre Treapta 5 de tratament, consultați Ghidul de buzunar GINA 2019 pentru astm sever și dificil de tratat și verificați criteriile de eligibilitate aplicate local.

Fig.7.2. Managementul personalizat al astmului. Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani [după 29 adaptat]

Evaluarea fenotipului astmului (eozinofilic sau non-eozinofilic) după cum indică noile ghiduri recente ERS/ATS, poate avea un rol crucial în gestionarea pacienților cu afectare severă.

Determinarea markerilor inflamatori minim invazivi, ar trebui să fie inclusă în monitorizarea astmului [23].

Măsurarea oxidului nitric fracționat în aerul expirat (FeNO) se corelează cu inflamația eozinofilică a căilor respiratorii și, prin urmare, cu cel mai frecvent endotip de astm, independent de sex și vârstă [23].

Evaluarea problemelor de tratament

Monitorizarea astmului cuprinde investigarea cauzelor aderenței slabe la tratament, precum și dificultăți practice în folosirea dispozitivelor inhalatorii și în înțelegerea planurilor terapeutice, mai ales la vârstinicii cu comorbidități [23].

Evaluarea comorbidităților

Identificarea timpurie și gestionarea comorbidităților nu trebuie separată de monitorizarea astmului. Planul de acțiune pentru astm ajută vârstnicii astmatici și / sau aparținătorii să recunoască agravarea astmului și oferă instrucțiuni explicite cu privire la măsurile necesare ca răspuns [23].

Exacerbarea astmatică

Exacerbarea astmului este definită ca un dezechilibru în cursul astmului și este provocată acut sau subacut de un agent extern sau de complianța redusă la tratament. Exacerbarea severă a astmului provine din bronhospasm sever ce provoacă sindrom obstructiv sever [30].

Exacerbările acute ale astmului sunt episoade de înrăutățire a simptomelor astmului și a funcției pulmonare; pot reprezenta manifestarea la diagnostic sau pot apărea la pacienții cunoscuți cu diagnostic de astm ca răspuns la triggeri, precum expunerea la alergeni sau agenți iritant, infecție virală a căilor respiratorii superioare, lipsa complianței la tratament sau stimuli necunoscuți (tabel 7.10) [31].

Exacerbările astmului se pot clasifica în ușoare, moderate, severe sau amenințătoare de viață. Simptomele, parametrii examenului fizic, precum și funcția pulmonară și saturația oxigenului sunt criteriile de bază pentru severitatea exacerbării. La pacienții cu un debit expirator de vârf de 50 până la 79% din maximul lor personal, se pot utiliza în siguranță la domiciliu două cure de inhalații cu beta2 agoniști cu acțiune de scurtă durată, de două până la șase inhalații la o distanță de 20 de minute, urmată de reevaluarea debitului expirator de vârf și a simptomelor [32].

Cea mai bună strategie pentru managementul exacerbărilor acute ale astmului (tabel 7.11) este recunoașterea din timp și intervenția, înainte ca crizele să devină severe și să pună viața în pericol [32].

Tabel 7.10. Complianța redusă la tratament în astm [după 20 adaptat]

Factori care contribuie la complianța redusă	
Factori ce țin de medicație și regim	– *dificultăți de utilizare a inhalatorului (ex. artrită)* – *regim de administrare dificil (de mai multe ori pe zi)* – *mai multe dispozitive inhalatorii*
Complianța redusă neintenționat	– *neînțelegerea instrucțiunilor de utilizare a inhalatorului* – *lipsa unei rutine zilnice* – *uitare* – *costul*
Complianța redusă intenționat	– *percepția că tratamentul nu este util sau necesar* – *negare sau furie legată de astm sau tratament* – *așteptări nepotrivite* – *îngrijorare legată de reacții adverse (reale sau percepute)* – *nemulțumire față de medicul curant* – *stigmatizare* – *probleme legate de religie sau cultură* – *costul*
Cum se identifică complianța în practica clinică?	
Folosirea unei întrebări empatice	– *încurajarea unei discuții deschise și încercarea de a recunoaște posibilitatea unei aderențe scăzute*
Verificarea utilizării medicației	– *data ultimei rețete pentru inhalator* – *data și numărul de doze rămase pe inhalator*
Intervenții pentru creșterea complianței	
Discuții medic-pacient și luarea unei decizii împreună în ce privește medicația/doza *Memento-uri pentru următoarele doze* *Doza redusă de CSI* *Vizite la domiciliu realizate de persoane avizate pentru monitorizarea astmului*	

Tabel 7.11. Clasificarea severității exacerbării astmului [după 32 adaptat]

Gradul severității	*Semne și simptome*	*PEF inițial (sau VEMS)*	*Parcursul clinic*
Ușoară	Dispnee la efort (la copiii mici – tahipnee)	PEF > 70% din prezis sau din valoarea cea mai bună	De obicei tratat la domiciliu Ameliorare promptă cu BADSA Posibil cură scurtă cu corticosteroizi sistemici (oral)
Moderată	Dispneea influențează/ limitează activitățile zilnice	PEF 40-69% din prezis sau din valoarea cea mai bună	De obicei necesită prezentare la camera de gardă sau cabinet Ameliorare după administrare frecventă de BADSA Corticosteroizi sistemici (oral) – unele simptome persistă 1-2 zile după inițierea tratamentului
Severă	Dispnee în repaus/ conversație întreruptă	PEF < 40% din prezis sau din valoarea cea mai bună	De obicei necesită prezentare la camera de gardă și probabil spitalizare Ameliorare parțială după administrarea frecventă de BADSA Corticosteroizi sistemici (oral) – unele simptome persistă mai mult de 3 zile după inițierea tratamentului Terapiile auxiliare sunt de ajutor
Pune viața în pericol	Nu poate vorbi (datorită dispneei), transpirații	PEF < 25% din prezis sau din valoarea cea mai bună	Necesită prezentare la camera de gardă/spitalizare; posibil Terapie Intensivă Ameliorare minimă sau deloc după administrare frecventă de BADSA Corticosteroizi intravenos Terapiile auxiliare sunt de ajutor

VEMS = volum expirator maxim pe secundă; PEF = peak expiratory flow (debit expirator de vârf)

Principiile de bază ale îngrijirii sunt următoarele:

- Evaluare severității atacului și a riscului de deces provocat de astm;
- Evaluare potențialilor factori declanșatori (ex. alergeni inhalatori, precum polenul, animalele și mucegaiul; medicamente precum antiinflamatoare nesteroidiene [AINS] sau beta-blocantele la persoanele sensibile, infecțiile respiratorii; iritanți inhalatori, precum fumul de țigară sau fumurile chimice; lipsa aderenței la tratament);
- Folosirea unui inhalator beta-agonist cu acțiune scurtă (BADSA) din timp și frecvent;
- Dacă nu există răspuns imediat la beta-agonist cu durată scurtă de acțiune, inițierea tratamentului cu glucocorticoizi sistemici;
- Efectuarea unui bilanț obiectiv al răspunsului la terapie până când este evidențiată o îmbunătățire susținută și definitivă;
- Recomandarea pacienților care nu răspund la managementul la domiciliu sau la locul de muncă să apeleze la o unitate de primiri urgențe sau la medicul curant, mai ales dacă au în antecedente crize astmatice aproape fatale;
- Educarea pacienților cu privire la principiile autogestionării, pentru recunoașterea din timp a unei viitoare crize, pentru administrarea corectă a tratamentului și pentru elaborarea unui „plan de acțiune pentru astm" în cazul recidivelor (fig. 7.3)[32].

Simptome și severitate – Simptomele pe care pacienții ar trebui să le recunoască ca sugerând o exacerbare a astmului includ dispnee, wheezing, tuse și senzație de constricție toracică. Unii pacienți raportează, deopotrivă, toleranță redusă la efort și oboseală ca fiind simptome ale exacerbării astmului. Pacienții cunoscuți cu astm de multă vreme sunt în general capabili să recunoască o exacerbare [31].

Măsurarea debitului expirator de vârf cu un peakflowmetru (sau spirometru) oferă o apreciere a severității obstrucției [31].

Pacienții care își înțeleg astmul, care au o tehnică inhalatorie corespunzătoare pot adesea gestiona o

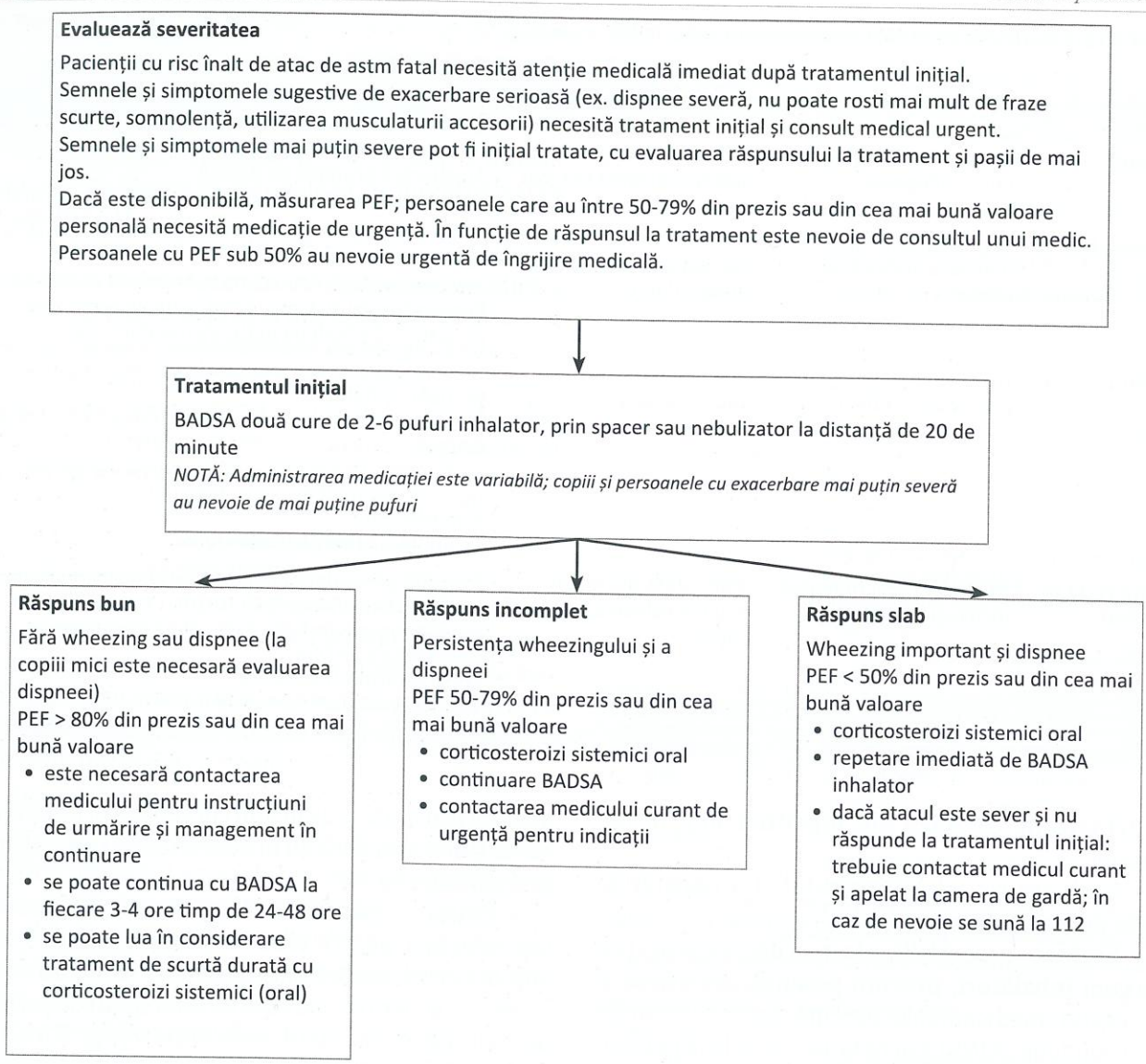


Fig.7.3. Algoritm pentru gestionarea la domiciliu a exacerbărilor acute de astm (PEF = debitul expirator de vârf) [după 32 adaptat]

exacerbare fără complicații a astmului la domiciliu, pe baza îndrumărilor date de medic sau a planului de acțiune pentru astm.

• Pacientul trebuie sfătuit să inițieze terapia cu beta-agonist de scurtă durată inhalator (BADSA) și să monitorizeze nevoia de glucocorticoid pe cale orală.

• Este necesară trierea pacienților ce prezintă simptome care sugerează o exacerbare severă a astmului bronșic pentru a solicita ajutor de specialitate.

• Trebuie apreciată necesitatea de evaluare și gestionare la cabinet sau Unitatea de Primiri Urgențe (ex. pacientul nu este capabil sa inițieze un management potrivit la domiciliu, potențiale comorbidități, severitatea neclară a exacerbării) (tabel 7.12) [31].

Tratamentul inițial al exacerbării astmatice:

Beta agonist cu durată scurtă de acțiune – când se recunoaște debutul unei exacerbări, pacientul ar trebui să își administreze BADSA. Se administrează

Tabel 7.12. Factori de risc pentru exacerbare astmatică fatală [după 31 adaptat]

Indicatori de boală severă	– *exacerbări severe, care au pus viața în pericol în antecedente* – *exacerbări care eu necesitat corticoterapie sistemică oral*
Indicatori de astm slab controlat	– *spitalizare sau repetate consultații de urgență pentru astm în ultimul an* – *> 1 flacon de BADSA/lună*
Comorbidități	– *afecțiuni cardiovasculare sau boli pulmonare cronice* – *consum excesiv de medicamente* – *tulburări psihiatrice sau psihosociale* – *alergie alimentară*
Managementul astmului	– *nu utilizează CSI* – *complianță slabă la tratament* – *dificultați de percepție ale simptomelor sau severitatea exacerbării*

două până la patru pufuri, de preferat cu un spacer. Dacă este necesar tratamentul cu BADSA poate fi repetat la fiecare 20 de minute timp de o oră (trei doze).

Inițierea glucocorticoizilor orali – pentru exacerbările astmului bronșic moderate până la severe, definite prin simptome care se repetă sau persistă mai mult de una sau două zile sau nu se ameliorează după terapia cu BADSA și / sau printr-un flux expirator de vârf (PEF) < 80 % din cel mai bun personal sau din prezis după utilizarea bronhodilatatorului cu acțiune de scurtă durată, este recomandată inițierea glucorticoizilor orali.

Cvadruplarea dozei de glucocorticoid inhalator

Combinația de medicație de eliberare și glucocorticoizi inhalatori – o opțiune alternativă pentru pacienții cu astm bronșic persistent ușor este de a folosi un inhalator combinat eliberare rapidă și control – la nevoie, și de a crește doza atunci când simptomele se intensifică. De exemplu, formoterolul este un LABA (beta agonist cu acțiune de lungă durată) cu acțiune rapidă, iar combinația budesonidă-formoterol poate fi utilizată atât ca medicație de control zilnic, cât și ca medicație de urgență (până la 6 pufuri/tratament sau 8 pufuri/zi), cu avantajul de a fi inhalat în ambele scopuri [31].

Triaj pe baza răspunsului la tratamentul la domiciliu

Răspuns bun. Dacă simptomele pacientului (wheezing, tuse, dispnee, senzația de constricție toracică) se ameliorează, iar măsurarea repetată a PEF este ≥80% din prezis sauvaloarea cea mai bună, în decurs de aproximativ o oră, atunci pacientul poate continua terapia la domiciliu (algoritmul 1). Se recomandă tratament cu Prednison (40 până la 60 mg pe zi timp de 5 până la 7 zile sau alt glucocortiocoid în doze echivalente).

Răspuns incomplet. Un răspuns incomplet la BDSA inhalat se manifestă prin persistența simptomelor și un PEF de 51 până la 79% din prezis sau din valoarea cea mai bună. Pacientul trebuie să urmeze tratament cu glucocorticoizi pe cale orală în concordanță cu planul de acțiune bazat pe corticoterapie (ex prednison 40 până la 60 mg pe zi timp de 5 până la 7 zile)

Nevoia de asistență medicală de urgență. Pacienții trebuie să solicite serviciul medical urgent dacă prezintă agravarea simptomelor, în ciuda a trei cure de BADSA, un PEF ≤50 la sută din prezis sau valoarea cea mai bună, ori dacă prezintă comorbidități (ex. febră, mialgii, dureri toracice, spută purulentă) [31].

Evaluare și triaj – O anamneză scurtă și examinarea fizică ar trebui să confirme diagnosticul unei exacerbări astmatice, să excludă comorbiditățile alarmante (ex sinuzita acută bacteriană, pneumonia, gripa, pneumotoraxul) și să determine severitatea exacerbării și riscul de apariție a insuficienței respiratorii (algoritmul 2) [31].

Indicații pentru transferul urgent la unitatea de primiri urgențe. Pentru pacienții cu exacerbare severă sau potențial fatală, caracterizată printr-una sau mai multe dintre următoarele caracteristici, ar trebui luate măsuri pentru transferul la Serviciul de Urgență în timpul administrării tratamentului inițial:

- Dispnee de repaus cu ortopnee
- Somnolent, confuz sau agitat
- Nu se poate vorbi în propoziții complete
- Frecvența respiratorie > 30 respirații/minut
- Ritmul cardiac > 120 bătăi/minut
- PEF ≤ 50 % din prezis sau din cel mai bun personal sau incapabil să realizeze PEF
- Saturația oxigenului (SpO_2) < 90% [31].

Pacienții trebuie să primească **instrucțiuni** clare despre următoarele:

- Monitorizarea la domiciliu cu indicații specifice pentru apelarea serviciilor de urgență sau contactarea cabinetului medicului curant (de exemplu, creșterea necesarului de medicație de urgență, agravarea simptomelor, PEF ≤ 60 la sută din valoarea inițială);
- Doza și durata terapiei orale cu glucocorticoizi (de exemplu, echivalentul prednisonului de 40 până la 60 mg zilnic timp de 5-7 zile);
- Potențialele efecte adverse ale corticoterapiei sistemice (de exemplu, creșterea glicemiei, retenție de lichide, creșterea apetitului, insomnie, modificarea dispoziției, exces de energie);
- Utilizarea regulată a BADSA (ex.albuterol) în primele zile ale unei exacerbări, urmată de reducerea dozelor și utilizarea doar în caz de nevoie pe măsură ce simptomele se ameliorează;
- Inițierea sau creșterea medicației de control (glucocorticoizi inhalatori, beta-agonist cu acțiune îndelungată) [31].

Educarea pacientului. Pacienții trebuie fie informați despre astm, tehnica inhalatorie, evitarea triggerilor astmului și, despre un plan de acțiune personalizat, dacă nu au deja unul [31].

Astmul sever

Astmul sever reprezintă un subgrup mic de indivizi care au o povară de sănătate disproporționat de mare (fig. 7.4). Societatea Europeana Respiratorie (ERS) / Societatea Toracică Americană (ATS) definește astmul sever ca „astm care necesită tratament cu doze mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un al doilea controlor (și / sau corticosteroizi

Astmul sever refractar este o condiție heterogenă

Din punct de vedere ***clinic*** există trei categorii de pacienți de importanță particulară cu astm sever:

- cei cu exacerbări severe frecvente cu episoade relativ stabile între exacerbări (*astm bronșic predispus la exacerbare*)
- cei ce dezvoltă obstrucție ireversibilă (*astmul cu obstrucție fixă*)
- cei cu nevoie zilnică de corticoterapie sistemică pentru a ține astmul sub control (*astmul cortico-dependent*)

Din punct de vedere ***patologic*** au fost propuse cel puțin două fenotipuri de astm sever fiecare fiind asociat cu caracteristici clinice și fiziopatologice distincte:

- persistent *eozinofilic*
- *non-eozinofilic*

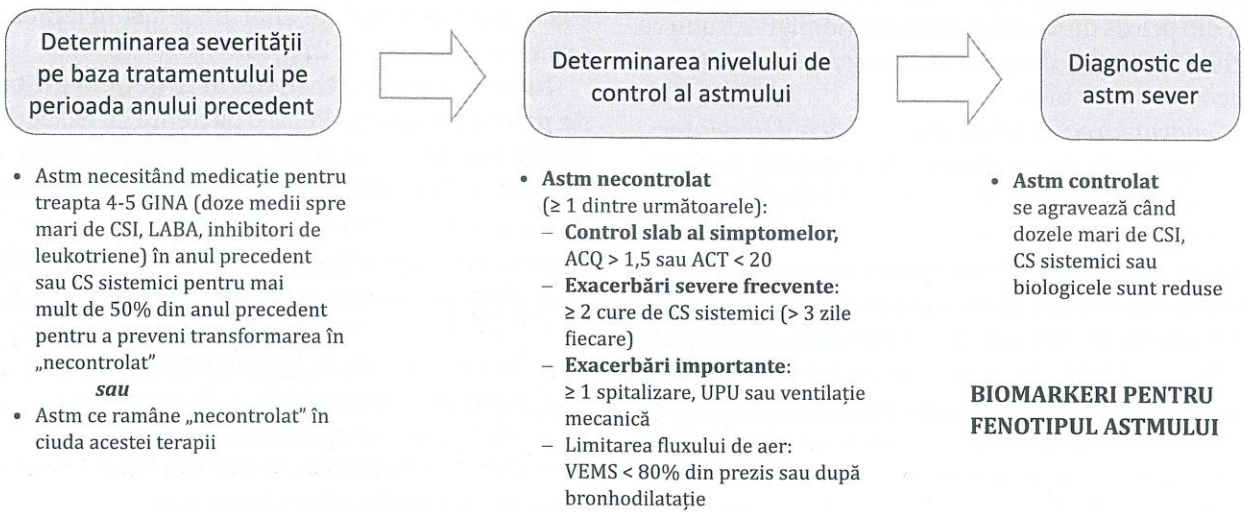


Fig.7.4. Astmul sever refractar [după 33 adaptat]

sistemici) pentru a preveni transformarea acestuia în „necontrolat" sau care rămâne „necontrolat" în ciuda acestei terapii. Această definiție se aplică copiilor, cât și adulților cu astm și este foarte probabil ca afecțiunea la care ne raportăm ca fiind „astm sever" să fie capătul extrem al spectrului pentru mai multe endotipuri de astm diferite [3].

Există variații considerabile cu privire la estimările prevalenței astmului sever. De exemplu, s-a raportat că 4,2% dintre pacienții astmatici adulți suedezi din serviciul de urgență au boală severă. Sondajele din Danemarca au descris o proporție mai mare de ~ 8% de astmatici severi, în timp ce alte studii raportează că până la 20% sau chiar mai mult de 30% dintre pacienții astmatici au cel puțin unele caracteristici ale bolii severe [3].

Confirmarea diagnosticului de astm este primul pas în managementul astmului dificil de tratat [34].

Investigarea factorilor care contribuie la apariția simptomelor și exacerbărilor reprezintă al doilea pas. Este necesară abordarea factorilor de risc modificabili înainte de a lua în considerare acțiuni ulterioare – tehnica inhalatorie, lipsa complianței la tratament, fumatul, expuneri de mediu și comorbidități care nu sunt tratate (rinosinuzita, boala de reflux gastroesofagian, sindromul de apnee în somn, deficit de imunoglobulină, afecțiuni cardiace etc.) [34].

Al treilea pas este alcătuirea unei echipe interdisciplinare pentru optimizarea managementului.

Dacă astmul sever persistă în ciuda optimizării terapiei, al patrulea pas este evaluarea fenotipului specific de astm sever, adică alergic versus eozinofilic. Implică de obicei evaluarea eozinofilelor din sânge și spută, măsurarea imunoglobulinei E serice (IgE), teste alergice cutanate și (unde este disponibil) testarea oxidului nitric fracționat în aerul expirat [34].

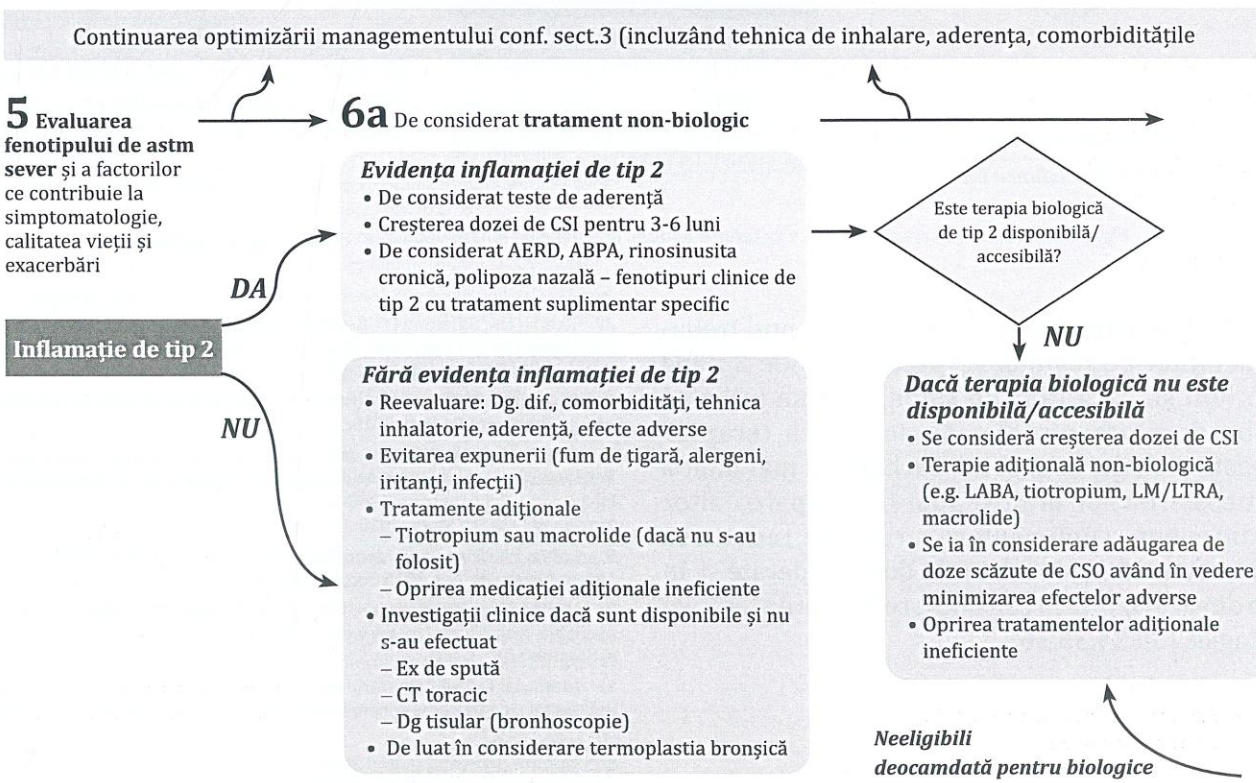


Fig.7.5. Evaluarea fenotipului de astm sever și a factorilor ce contribuie la simptomatologie, calitatea vieții și exacerbări urmată de evaluarea atitudinii terapeutice [după 36 adaptat]

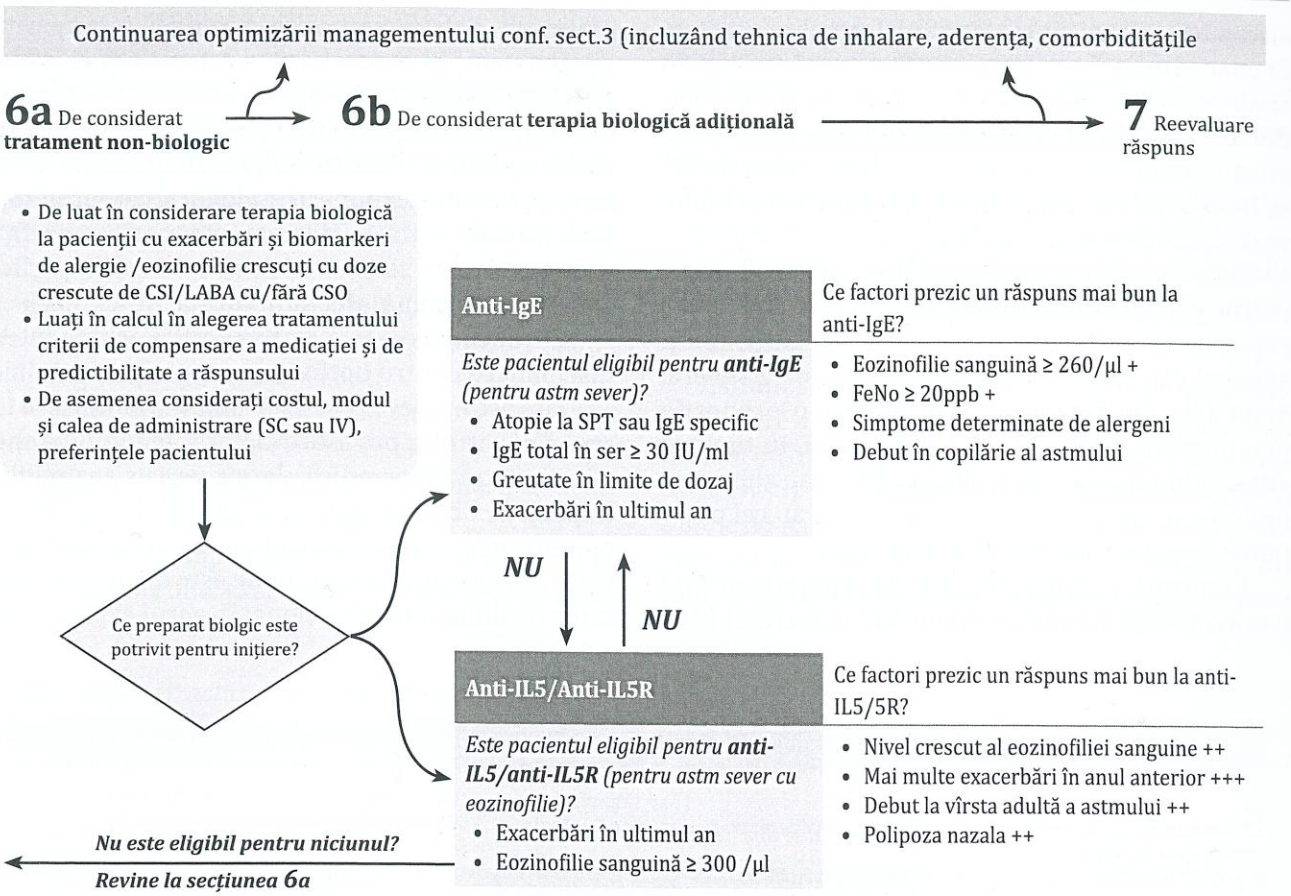


Fig.7.6. Introducere a terapiei biologice ca terapie add-on, în funcție de fenotipul de astm sever [după 36 adaptat]

Odată ce astmul este controlat, pacientul trebuie menținut pe regimul respectiv timp de 3 până la 6 luni și, dacă rămâne stabil, trebuie utilizată o abordare organizată a deescaladării terapiei. Aceasta include, în general, excluderea mai întâi a corticosteroizilor orali și apoi întreruperea altor medicamente suplimentare, urmat de reducerea corticosteroidului inhalator la doze moderate și, în cele din urmă, se ia în considerare încetarea terapiei biologice [30,34,35,36].

BIBLIOGRAFIE

1. Epidemiology of asthma - UpToDate. [cited 2021 Jan 20]; Available from: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-asthma

2. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet LP, Cruz AA, Drazen JM, et al. A summary of the new GINA strategy: A roadmap to asthma control. Eur Respir J. 2015 Sep 1;46(3):622-39

3. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults. Front Pediatr. 2019;7(JUN)

4. Vos T, Abajobir AA, Abbafati C, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017 Sep 16;390(10100):1211-59

5. Loftus PA, Wise SK. Epidemiology and economic burden of asthma. Int Forum Allergy Rhinol. 2015 Sep 1;5:S7-10

6. WHO | Disease burden and mortality estimates. WHO [Internet]. 2019; Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/

7. Mattiuzzi C, Lippi G. Worldwide asthma epidemiology: insights from the Global Health Data Exchange database. Int Forum Allergy Rhinol. 2020 Jan 1;10(1):75-80

8. Asthma [Internet]. [cited 2021 Feb 20]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma

9. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, Fourth Edition: Alfred P. Fishman and Allan I. Pack and Jay A. Fishman: Hardcover: 9780079111678: Powell's Books

10. Bush A. Pathophysiological mechanisms of asthma. Front Pediatr. 2019 Mar 19;7(MAR):68

11. Pathogenesis of asthma - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Dec 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-asthma

12. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 5e | AccessMedicine | McGraw-Hill Medical

13. Perez BSLC. Pathophysiology Of Asthma - StatPearls - NCBI Bookshelf

14. Urbant C des E de P-2015. item 184_ASTHME. 2015

15. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: Epidemiology, etiology and risk factors. CMAJ. 2009;181(9):E181

16. Augusto A Litonjua STW. Risk factors for asthma - UpToDate. [cited 2021 Feb 20]; Available from: https://useast1.uptodate.com/contents/risk-factors-for-asthma/print?source=related_link

17. Hufnagl K, Pali-Schöll I, Roth-Walter F, Jensen-Jarolim E. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. Semin Immunopathol. 2020 Feb 1;42(1):75-93

18. Hallit S, Raherison C, Malaeb D, et al. Development of an asthma risk factors scale (ARFS) for risk assessment asthma screening in children. Pediatr Neonatol. 2019 Apr 1;60(2):156-65

19. Kabesch M, Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. Semin Immunopathol. 2020 Feb;42(1):43-60

20. Global Strategy For Asthma Management And Prevention Updated 2020.

21. Christopher H Fanta M. Asthma in adolescents and adults: Evaluation and diagnosis - UpToDate [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 21]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/asthma-in-adolescents-and-adults-evaluation-and-diagnosis

22. Asthma: Updated Diagnosis and Management Recommendations from GINA. Am Fam Physician. 2020 Jun 15;101(12):762-3

23. Gallucci M, Carbonara P, Pacilli AMG, et al. Use of symptoms scores, spirometry, and other pulmonary function testing for asthma monitoring. Front Pediatr. 2019;7(MAR)

24. Song WJ, Lee JH, Kang Y, et al. Future risks in patients with severe asthma. Allergy, Asthma Immunol Res. 2019;11(6):763-78

25. Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, et al. The minimally important difference of the Asthma Control Test. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(4)

26. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, et al. Identifying "well-controlled" and "not well-controlled" asthma using the Asthma Control Questionnaire. Respir Med. 2006 Apr;100(4):616-21

27. [Internet]. [cited 2021 Feb 21]. Available from: http://www.cnas.ro/media/pageFiles/lista protocoalelor terapeutice -MAI 2020.pdf

28. Cloutier MM, Dixon AE, Krishnan JA, et al. Managing Asthma in Adolescents and Adults: 2020 Asthma Guideline Update from the National Asthma Education and Prevention Program. JAMA - J Am Med Assoc. 2020 Dec 8;324(22):2301-17

29. Științific GINA C. GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA Ghid de buzunar pentru managementul și prevenirea astmului pentru adulți și copii peste 5 ani GHID DE BUZUNAR PENTRU PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII Actualizat în 2020 [Internet]. Available from: www.ginasthma.org

30. Le Conte P, Terzi N, Mortamet G, et al. Management of severe asthma exacerbation: guidelines from the Société Française de Médecine d'Urgence, the Société de Réanimation de Langue Française and the French Group for Pediatric Intensive Care and Emergencies. Ann Intensive Care. 2019 Dec 1;9(1):1-16

31. Christopher H Fanta M. Acute exacerbations of asthma in adults: Home and office management - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Feb 21]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/acute-exacerbations-of-asthma-in-adults-home-and-office-management

32. Susan M Pollart 1, Rebekah M Compton KSE. Management of acute asthma exacerbations - PubMed. Am Fam Physician. 84(1):40-7

33. Trevor JL, Chipps BE. Severe Asthma in Primary Care: Identification and Management. Am J Med. 2018;131:484-91

34. Adam D. Highley, MD Craig Cookman D, Lee E. Morrow, MD, FCCP, ATSF Mark A. Malesker, PharmD, FCCP, FCCP, FCCM, FASHP B. Severe Asthma: An Update for 2019. US Pharm. 2019;44(7):HS2

35. Tay TR, Lee JWY, Hew M. Diagnosis of severe asthma. Med J Aust. 2018 Jul 16;209(S2):S3-10

36. GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA A GINA Pocket Guide For Health Professionals DIFFICULT-TO-TREAT & SEVERE ASTHMA in adolescent and adult patients Diagnosis and Management A GINA Pocket Guide For Health Professionals DIFFICULT-TO-TREAT & SEVERE ASTHMA in adole [Internet]. 2019. Available from: www.ginasthma.org

8

ȘOCUL ANAFILACTIC

Diana Deleanu

Definiție. Șocul anafilactic (ȘA) reprezintă reacția de hipersensibilitate acută, severă, sistemică, potențial amenințătoare de viață, caracterizată prin debutul brusc al unor manifestări severe, respiratorii, cardio-vasculare, asociate, în general, dar nu întotdeauna, cu manifestări cutaneo-mucoase [1, 2].

Termenul de anafilaxie este derivat de la cuvintele grecești „ana" (împotrivă) și „phylaxis" (protecție).

Epidemiologie. Datele de prevalență și incidență variază în funcție de grupa de vârstă și de fctorul alergic declanșator. La copii (0-18 ani) incidența este de 32 cazuri la 100.000/an (fiind cea mai mare între 0-4 ani) [3]. Prevalența ȘA variază între 0,05-2% [4]. Este posibil ca aceste date să fie subestimate datorită omiterii diagnosticului la anumite cazuri. Prevalența ȘA este în creștere în ultimele două decenii [1,2]. Există un risc redus de deces prin ȘA, rata fatalităților este 0,001% [1].

Factori de risc pentru apariția ȘA sunt prezența anumitor afecțiuni (astm bronșic, mai ales cel necontrolat, mastocitoza sistemică, alergia alimentară) [5].

Etiologie. ȘA este indus de alergeni precum cei alimentari (arahide, fructe de mare, proteinele din laptele de vacă, ou etc.), veninul de insecte (Hymenoptere: albine, viespi), medicamente. Medicamentele reprezinta factorul etiologic major pentru persoanele spitalizate (antibiotice, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), anestezice, blocanți neuromusculari sunt cel mai frecvent implicați). Alte cauze pot fi latexul (și în mediul de spital), lichidul seminal (rar) etc. Totuși, o cincime dintre cauze nu sunt decelate (ȘA idiopatic) [1,2,5].

Au fost evaluați anumiți factori, care atunci când sunt prezenți pot ajuta la declanșarea sau la evoluția severă a ȘA. Aceste situații au fost numite co-factori și sunt reprezentate de:

- *Factori endogeni* (vârstă, sex, boli cardio-vasculare, mastocitoză, atopie, astm bronșic necontrolat, status premenstrual, triptază serică bazală crescută, infecții acute, febră).
- *Factori exogeni* (efort fizic, stres emoțional, deprivare de somn, consum de alcool, medicamente precum AINS, inhibitori ai pompei de protoni, sedative, hipnotice, antidepresive, droguri recreaționale, beta-blocante și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei).

Legat de efortul fizic există anafilaxia indusă de efort, atunci când un pacient sensibilizat la un aliment, pe care îl tolerează, face un efort fizic și consumă alimentul într-un interval de 2 ore.

Mecanismul patogenetic prin care se produce ŞA este cel al hipersensibiltăţii de tip I, mediate de IgE specifice.

Clasificare. Există o clasificare a anafilaxiei în funcţie de mecanismul producerii acesteia (fig. 8.1).

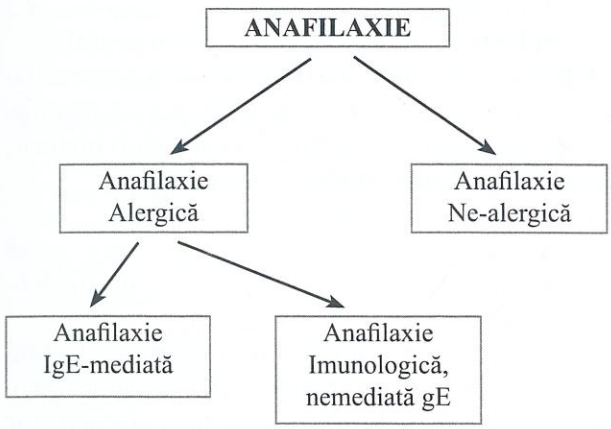


Fig.8.1. Clasificarea anafilaxiei (după mecanismul patogenetic de producere a anafilaxiei)

Diagnosticul pozitiv se face cu toate datele clinice şi metodele de diagnostic care fiecare îşi aduc aportul.

Simptomele şi semnele unui ŞA sunt multiple, dar ceea ce impresionează este rapiditatea instalării acestora. Debutul este la câteva minute după contactul cu alergenul, dar se poate prelungi la 30-120 minute şi foarte rar mai mult de acest interval (4-6 ore). Alergenul poate fi cunoscut (o persoană cunoscută ca alergică şi care a mai prezentat cel puţin un ŞA) sau nu este cunoscut (fie este mascat, fie pacientul este la prima manifestare a anafilaxiei). Uneori se poate presupune cauza (un medicament cu potenţial anafilactic mare). Gama largă de manifestări clinice şi mecanismele complexe de bază ale anafilaxiei contribuie la dificultatea stabilirii unor criterii de diagnostic pentru ŞA. În 2005, cel de-al doilea simpozion al Institutului Naţional de Alergie şi Boli Infecţioase / Reţeaua de Alergii şi Anafilaxii Alimentare (NIAID / FAAN) a propus criterii clinice pentru diagnosticarea anafilaxiei, care au fost adoptate ulterior de WAO (Organizaţia Mondială a Alergiilor) şi revizuite periodic. Nu este obligatorie prezenţa tuturor simptomelor/semnelor de anafilaxie pentru diagnostic. Cele mi frecvente semne sunt cele *cutanate*: prurit, urticarie, angiodem (apar la 80% dintre pacienţi). Urmează cele *respiratorii* (dispnee, constricţie toracică, wheezing, insuficienţă respiratorie acută prin edem glotic), *gastro-intestinale* (dureri, crampe abdominale, vărsături, senzaţie de defecare iminentă), *uro-genitale* (dureri, senzaţie de urinare). Cele mai severe sunt cele ale sistemului *cardiovascular* (ameţeli, stare de rău generalizat, imposibilitatea ortostatismului, tulburări de vedere, palpitaţii, scăderea TA sub 1/3 din valorile obişnuite sau sub 90 sistolică) (tabel 8.1) [1].

Tabel 8.1. Diagnosticul Şocului Anafilactic (conform ghidului EAACI pentru anafilaxie)

Criterii clinice pentru Diagnosticul Şocului Anafilactic (anafilaxia este certă când unul dintre criteriile de mai jos este îndeplinit)
1. Debut acut (minute – câteva ore) cu afectarea pielii, a mucoaselor sau a ambelor (de ex. urticarie generalizată, prurit, eritem, edem al buzelor, limbii, uvulei) asociat cu cel puţin UNA DINTRE MANIFESTĂRI: a. Respiratorii (de ex. dispnee, wheezing, stridor, reducerea PEF, hipoxemie) b. Scăderea TA sau una dintre disfuncţii de organ (hipotonie-colaps,sincopă, incontinenţă)
2. Două sau mai multe simptome/semne apărute după expunerea la un posibil alergen pentru acel pacient (minute – câteva ore): a. Afectarea pielii, mucoaselor (de ex. urticarie generalizată, prurit, eritem, edem al buzelor-limbii-uvulei) b. Afectare respiratorie (de ex. dispnee, wheezing, stridor, scăderea PEF, hipoxemie) c. Reducerea TA sau asocierea simptomelor (de ex. dureri/crampe abdominale, vărsături)
3. Scăderea TA după expunerea la un alergen cunoscut pentru pacient (minute – câteva ore): a. La sugari şi copii sistolica scade cu >30% din valoarea normală b. La adulţi sistolica scade cu 30% faţă de valoarea iniţială a pacientului

PEF = fluxul expirator de vârf; TA = tensiunea arterială

Diagnosticul de ŞA trebuie pus cât mai repede posibil pentru a se lua atitudinea terapeutică corespunzătoare, ŞA este o urgenţă medicală majoră!

ŞA evoluează rapid (30-120 minute) spre ameliorare fie spontană, fie terapeutică. Pacienţii pot rămâne cu o stare de astenie câteva ore după şoc, iar unii dintre pacienţi dezvoltă în timp un atac de panică şi un sindrom anxios! La unii dintre pacienţi evoluţia unui ŞA este prelungită (corect trebuie supravegheaţi 24-48 ore) deoarece pot manifesta un şoc anafilactic bifazic sau o anafilaxie prelungită.

Anafilaxia bifazică (întâlnită la 20% dintre pacienţi) este o complicaţie potenţială bine cunoscută a anafilaxiei şi a fost definită ca anafilaxie recurentă după remiterea completă a fazei iniţiale. Aceasta poate apărea între 1 şi 78 de ore de la debutul reacţiei anafilactice iniţiale (mai frecvent la 8 ore) în afara reexpunerii la alergen. Trebuie diferenţiată clinic de o reacţie care nu răspunde pe deplin la tratament şi persistă sau revine imediat.

Anafilaxia prelungită este o formă mai rară în care pacientul nu se recuperează rapid.

Diagnosticul paraclinic de multe ori nu este necesar pentru diagnostic, dar ar fi obligatorie evaluarea activării mastocitare prin dozarea triptazei (valori normale < 11 μg/L). Triptaza serică creşte la 15 minute după declanşarea ŞA şi se menţine crescută aproximativ 3-4 ore, după care revine la valorile iniţiale (aceste valori sunt mai mult timp crescute comparativ cu histamina, ceea ce face mult mai utilă evaluarea triptazei). Triptaza poate fi utilizată pentru diagnosticul diferenţial al ŞA (cu excepţia anafilaxiei alimentare, unde nu creşte). Alte investigaţii de laborator sunt mai mult utilizate în cercetare (histamina serică, metabolitul urinar al histaminei, acidul 1,4–metil-imidazolacetic, PAF, PDG2, LTE4).

Ulterior episodului acut: sunt necesare investigaţii care să vizeze diagnosticul etiologic şi identificarea co-factorilor (evaluarea IgE specifice, teste de provocare etc.).

Diagnostic diferenţial se poate face cu o multitudine de afecţiuni, adaptat la situaţia particulară a fiecărui bolnav:

- Boli cutanate (urticarie, angioedem, sindrom oral)
- Boli respiratorii (laringo-traheită acută, obstrucţie bronşică sau traheală precum corp străin; disfuncţia corzilor vocale, stare astmatică)
- Boli cardio-vasculare (sincopa vasovagal, embolie pulmonară, infarct miocardic, aritmii , puseu hipertensiv, şoc cardiogen, şoc farmacologic sau toxic, reacţii la etanol, la opioide, reacţie la histamine, etc.)
- Sindrom scombroid (intoxicare cu peşte)
- Boli neuropsihiatrice (sindrom de hiperventilare, sindrom de anxietate şi atacuri de panică, dispnee psihogenă, disfuncţia corzilor vocale, glob histeric, epilepsie, accidente cerebro-vasculare etc.)
- Come (de ex. metabolică, traumatică)
- Boli endocrine (de ex. Hipoglicemie, criză tireotoxică, sindrom carcinoid, tumori de tip feocromocitom).

O situaţie aparte se întâlneşte la şocul anafilactoid (şocul similar celui anafilactic). Acesta apare prin degranularea directă a bazofilelor/mastocitelor fără contribuţia IgE specific. Simptomele (şi tratamentul de urgenţă) sunt similare, dar diferă prin mecanism, respectiv prin imposibilitatea efectuării tratamentului de inducere a toleranţei (imunoterapia). Şoc similar celui anafilactic apare in contextul administrării unor medicamente ce degranulează direct bazofilele/mastocitele: soluţii cu greutate moleculară mare (substanţe de contrast iodate, dextrani etc.), polietilenglicolul (din unele medicamente, vaccinuri) etc.

Tratament este o urgenţă medicală! Pacientul trebuie evaluat rapid: eliberarea căilor respitatorii, poziţie declivă (cu picioarele mai sus), garou (dacă este posibil să fie redusă cantitatea de alergenic care a pătruns în organism), abord vascular (unic sau multiplu) (tabel 8.2).

Terapeutic se administrează adrenalină/epinefrină i.m. (în funcţie de vârstă), care se poate repeta la 10-15 minute, dacă evoluţia nu este favorabilă. Se reumple patul vascular cu soluţii macromoleculare sau saline/glucoză, se administrează oxigen şi, la nevoie, bronhodilatatoare, glucocorticoizi, antihistaminice H1. Poate fi necesară intubarea cu respiraţie asistată, adminsitrarea de adrenalină iv sau glucagon/dopamine pentru susţinerea TA.

Tabel 8.2. Tratamentul acut al şocului anafilactic [după EAACI]

1. Evaluarea Căilor Respiratorii, a Respiraţiei, a Circulaţiei (TA şi frecvenţa cardiac); îndepărtarea alergenului (unde este posibil); La TA mica se adoptă poziţia declivă cu membrele inferioare ridicate
2. Tratează conform protocolului:
   - adrenalina 0,01 mg/kg corp din soluţie 1 mg/ml *sau* între 7-25 kg 0,15 mg (auto-injector)
   - > 25 kg 0,3 mg (auto-injector)

   Se poate repeta, dacă nu răspunde (la 5-10 minute)
3. Soluţie salină (20mg/kg)
4. Pentru stridor: nebulizare de adrenalină, oxigen, nebulizare cu budesonide
   Pentru wheeze: nebulizare de beta-2 agonişti, oxigen
5. Pentru urticaria şi angioedem: antihistaminice-H1 oral (dacă doar aceste semne sunt prezente se supraveghează minim 4 ore deoarece este riscul apariţiei ŞA)
6. Glucocortico terapie iv sau oral pentru a preveni simptomatologia ce se poate dezvolta tardiv
7. Pacienţii cu afectare respiratorie trebuie supravegheaţi cel puţin 6-8 ore la spital (până la externare); pacienţii cu hipotentsiune arterială sau colaps trebuie supravegheaţi cel puţin 12-24 ore
8. La externare pacientului i se eliberează informaţii:
   - Risc de anafilaxie
   - Se prescrie auto-injector cu adrenalina dacă există risc de reapariţie
   - Indicaţii de evitare a alergenului şi de administrarea adrenalinei cu auto-injectorul
   - Programare pentru consult alergologic şi cu dietetician (dacă este cazul)
   - Date despre grup de suport al pacienţilor (unde este cazul)
   - Scrisoare pentru medicul de familie cu evenimentul

Tratamentul acut se face în momentul şi la locul evenimentului. Este posibil ca pacientul să fie cunoscut ca alergic cu risc de anafilaxie şi să deţină auto-injector cu adrenalina/epinefrina (Ana-pen/ Epi-pen).

Pacientul trebuie supravegheat pe o perioada de 12-24 ore, uneori si 48 ore (anafilaxia bifazică sau cea prelungită). După rezolvarea episodului acut, pacientul trebuie indrumat spre un serviciu de alergologie.

Tratamentul pentru pacienţii alergici trebuie să includă terapia specifică (imunoterapia cu alergen - ITA) care are un rol curativ (induce toleranţa imună), dar şi profilactic (scade riscul dezvoltării anafilaxiei la următoarele contacte) (de ex. la veninurile de insecte, la alimente etc.). Se poate face şi un tratament de desensibilizare pentru anumite medicamente strict necesare (de ex. penicilină, aspirină, anticorpi monoclonali utilizaţi în oncologie).

Evoluţia este favorabilă, doar un număr mic de pacienţi decedează prin anafilaxie.

Prognosticul este bun, dar pacientul poate rămâne cu un sindrom anxios.

Educaţia. Pacienţii şi familiile lor trebuie educaţi ca să evite contactele ulterioare cu alergenul cauzator al anafilaxiei (pentru medicamente, alimente), să recunoască dezvoltarea ŞA, să-şi auto-administreze adrenalina/epinefrina (să poarte permanent 2 Anapen/Epi-pen-uri cu ei), să solicite serviciul medical de urgenţă (să apeleze 112).

BIBLIOGRAFIE

1. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. 2014; 69(8): 1026-45. doi: 10.1111/all.12437
2. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Oppenheimer J, Bernstein JA, Campbell RL et al. Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. J Allergy Clin Immunol. 2020; 145(4): 1082-1123. doi: 10.1016/j.jaci.2020.01.017
3. Anagnoustou K. Anaphylaxis in Children: Epidemiology, Risk Factors and Management. Current Pediatric Reviews. 2018; 14 (3): 180-186. DOI: 10.2174/1573396314666180507115115
4. Simons FER. Anaphylactic shock. J Allergy Clin Immunol 2010. 125 (2, S2): S161-S181 DOI:https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.981
5. Skypala IJ. Food-Induced Anaphylaxis: Role of Hidden Allergens and Co-factors. Front Immunol. 2019; 10: 673. doi: 10.3389/fimmu.2019.00673

9

BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ (BPOC)

Nicoleta Ștefania Motoc

Introducere

Bronhopneumopatia obstructivă cronică este o afecțiune respiratorie frecventă, cu o mortalitate și morbiditate importantă, ce afectează aproximativ 10% din populația adultă peste 40 de ani. Reprezintă a patra cauză de deces în lume și singura cu tendință de creștere. Anual mor în jur de 120 000 de persoane cu BPOC. În 2012, BPOC a cauzat peste 3 milioane de decese, echivalentul a 6% din totalul deceselor înregistrate global. Se estimează că va ajunge a 3-a cauză de mortalitate în următorii ani, având în vedere numărul tot mai crescut de fumători, poluarea aerului și fenomenul de îmbătrânire a populației. În numeroase țări, unde poluarea din interiorul locuințelor este provocată de arderea biomaselor folosite pentru gătit sau încălzitul locuințelor BPOC este întâlnit și în rândul nefumătorilor, în special la femei, care alături și de creșterea numărului de persoane fumătoare de sex feminin a produs egalizarea numărului de pacienți cu BPOC între bărbați și femei în anul 2008.

Definiție

Conform ghidului GOLD, **BPOC este o boală des întâlnită, prevenibilă și tratabilă ce se caracterizează prin simptome respiratorii persistente și limitarea fluxului de aer secundară modificărilor semnificative de la nivelul căilor aeriene și/sau alveolelor cauzate de expunerea importantă la particule nocive sau gaze**. Simptomele cardinale sunt reprezentate de dispnee, tuse și producție cronică de spută. Din punct de vedere clinico-patologic BPOC-ul se caracterizează prin bronșită cronică și emfizem pulmonar, iar din punct de vedere fiziopatologic printr-o disfuncție ventilatorie obstructivă. Limitarea cronică a fluxului de aer, care este caracteristică BPOC-ului, este cauzată de o asociere între boala căilor aeriene mici (ex. bronșiolita obstructivă) și distrugerea parenchimatoasă (emfizemul), ale căror contribuții relative pot varia de la o persoană la alta, având în vedere și afectarea dezvoltării pulmonare individuale.

Factorii de risc în BPOC

Funcția respiratorie se estimează prin (volumul expirator maxim în prima secundă) VEMS și prezintă o tendință naturală de scădere în decursul vieții. Prezența factorilor de risc duc la scăderea accelerată a VEMS și ulterior la apariția bolii, fiind independenți de scaderea naturală a VEMS din decursul vieții.

Aceştia trebuie cunoscuţi deoarece identificarea lor reprezintă un pas important în managementul profilactic şi terapeutic al pacienţilor cu BPOC. Factorii de risc pentru BPOC sunt sumarizaţi în fig. 9.1.

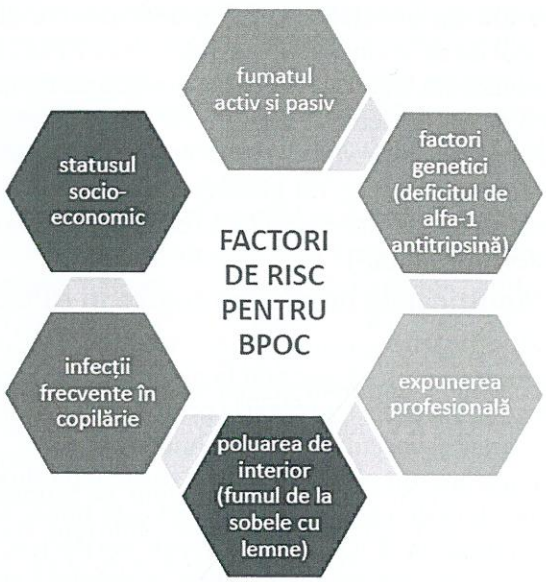


Fig.9.1. Factori de risc pentru BPOC

a. Factori de risc extrinseci (legaţi de expunere)

Consumul de tutun

Acesta include ţigarete, pipă, trabuc, pipă cu apă şi alte tipuri de tutun consumat în numeroase ţări, precum şi fumatul pasiv (80-90% din persoanele diagnosticate cu BPOC sunt foşti fumători sau fumători activi). Scăderea VEMS este corelată cu durata expunerii (indicele pachete-ani), durata de apariţie a bolii fiind în medie după 20 de ani de consum (cel puţin 20 pachete-an), având o evoluţie lentă şi insidioasă.

De asemenea s-a dovedit că fumul de ţigară joacă un rol negativ în dezvoltarea intrauterină a fetusului, astfel copii născuţi din mame fumătoare au un risc crescut de a avea o greutate mai mică la naştere, o circumferinţă craniană mai mică, frecvenţă mai crescută a infecţiilor de tract respirator inferior, astm, otită medie, hipoacuzie, tulburări de comportament şi perfomantă cognitivă scazută. Conform organizaţiei mondiale a sănătăţii (OMS), expunerea copiilor la fumul de ţigară (atât prin fumat activ de către mamă pre şi post natal, cât şi prin fumat pasiv - exemplu tată fumător) este cea mai frecventă cauză prevenibilă a sindromului de moarte subită a nou-născutului.

Astfel implicaţiile fumatului (activ sau pasiv) nu duc doar la scăderea calităţii şi a speranţei de viaţă a fumătorului, ci devine şi o problemă de sănătate publică prin largirea populaţiei la risc dincolo de cea a fumătorilor activi. În ultimii ani, în literatura de specialitate se vorbeşte inclusiv de „fumatul de mâna a treia" - third hand smoke, în care substanţele toxice rezultate în urma fumatului persistă în locuinţă până la 2 luni de la abandonul fumatului şi curăţenia generală a locuinţei; efectele asupra dezvoltării copilului fiind demonstrate atât în timpul sarcinii cât şi postnatal.

Trebuie menţionată adoptarea pe scară largă a ţigaretelor electronice şi a produselor din tutun încălzit (exemplu GLO, IQOS etc.) ce au avut o creştere exponenţială în ultimii zece ani. Această nouă gamă a fost prezentată ca o alternativă „fără ardere" varianta la ţigările obişnuite ceea ce ar implica şi o reducere a efectelor negative asupra sănătăţii. Totuşi, siguranţa şi impactul asupra populaţiei rămâne a fi stabilit în studii de lungă durată şi pe loturi de participanţi mult mai mari. Conform raportului OMS asupra epidemiei de tabac din 2021, tinerii ce folosesc astfel de produse pe bază de nicotină sunt de două ori mai expuşi utilizării ulterioare a ţigărilor convenţionale, iar studiile ce au încercat să demonstreze că acestea pot fi de ajutor în renunţarea la fumat sunt neconcludente, astfel aceste produse nu sunt acceptate ca tratament/alternativă pentru renunţarea la fumat.

Poluarea aerului din interior

Grupa produşilor de combustie utilizaţi la gătit şi încălzit în locuinţe ventilate necorespunzător sunt un factor de risc ce afectează în special femeile din ţările aflate în curs de dezvoltare.

Expuneri profesionale sau poluarea aerului exterior

Expunerea la pulberi organice şi anorganice, agenţi/vapori chimici, contribuie la încărcarea plămânilor cu particule inhalante. Aceştia pot reprezenta o etiologie unică sau accesorie a BPOC mai ales în combinaţie cu fumatul. Mediile industriale cele mai expuse sunt reprezentate de industria extractivă,

siderurgică, chimică, mediile de sudură, vopsitorie, industria cauciucului sintetic și agricultura.

Statusul socioeconomic scăzut

Există o relație de invers proporționalitate între statutul socio-economic și fumat, respectiv prevalența BPOC. Fumatul este mult mai frecvent în mediile defavorizate, și începe mai repede. Mai mult decât atât, infecțiile respiratorii repetate netratate sau tratate necorespunzător, nutriția deficitară în vitamine (efect antioxidant), minerale sau acizi grași din pește (inhibitori de metabolism al acidului arahidonic), toate acestea duc la un declin accelerat al VEMS și la apariția BPOC-ului.

Infecția HIV

S-a dovedit că persoanele HIV pozitive și fumătoare au un risc mult mai mare de a dezvolta BPOC, în mod specific emfizem pulmonar.

Infecțiile de tract respirator inferior

Infecțiile de tract respirator inferior din copilărie pot afecta dezvoltarea funcției pulmonare și pot crește riscul apariției BPOC ani mai târziu. La copiii care au dezvoltat pneumonii până la vârsta de 2 ani, s-a evidențiat o reducere a funcției pulmonare timp de 10 ani după infecție (frecvent adenovirusuri).

b. Factori de risc intrinseci

Factori genetici

Cel mai bine documentat factor de risc genetic este deficitul de α1-antitripsina (un inhibitor circulant de serin protează). Deficitul de AAT determinat prin mutații genetice, duce la aparția emfizemului pulmonar prin disrupții ai pereților alveolari, fiind un emfizem de tip panlobular cu variații individuale în ceea ce privește extinderea și severitatea bolii. Gena alfa 1 antitripsină este una polimorfă, cu peste 50 de alele, deficiențele cele mai severe fiind înregistrate la homozigoti cu alele tip Z. Din totalul indivizilor cu BPOC doar 1% prezintă deficit de α1-antitripsina. Polimorfisme genice implicate în echilibrul protează-antiprotează, funcția antioxidantă, răspunsul inflamator sau imun al organismului cresc riscul de apariție a BPOC cu 10-15%.

Hiperreactivitatea bronșică

Este definită ca declinul acut, temporar al VEMS ca răspuns la inhalarea unui agent cu potențial bronhoconstrictor cum ar fi metacolina sau histamina. Poate fi prezentă și fără a avea un diagnostic clinic de astm bronsic. Legatura dintre BPOC și hipereactivitatea bronsică a fost propusă în 1960 în lucrarea cunoscută ca și „ipoteza olandeză" emisă de Orie și colaboratorii. Hipereactivitatea bronșică este considerată un predictor independent pentru riscul crescut de deces în rândul pacienților cu BPOC, fiind demonstrată legătura dintre concentrația de histamină ce declanșează o scădere cu 10% a declinului VEMS și riscul de deces (hipereactivitatea data de expunerea la 1 mg/ml histamină crește de 15 ori riscul de deces față de cei fără reactivitate bronșică conform studiului).

Modificările morfopatologice în BPOC

Modificările patologice întâlnite în BPOC sunt heterogene și se găsesc atât la nivelul căilor aeriene (centrale și periferice) cât și la nivelul parenchimului pulmonar și vascularizației pulmonare.

Dacă într-un plămân indemn obstrucția fluxului de aer dată de **căile aeriene mici** este mică/ chiar neglijabilă, în BPOC căile aeriene periferice, mai ales cele cu diametrul sub 2 mm, reprezintă sediul principal al obstrucției. Modificările locale implică înlocuirea epiteliului monostratificat ciliat cu un epiteliu pluristratificat și hiperplazia celulelor caliciforme. În peretele bronhiilor se decelează un infiltrat inflamator format din celule polimorfonucleare, limfocite CD8, macrofage și fibroblaste care conduc la distrugerea structurilor fiziologice. Rezultatul acestor modificări patologice este apariția sindromului obstructiv, cu evoluție lentă și ireversibilă.

Căile aeriene mari prezintă hiperplazie și hipertrofie a glandelor submucoase, precum și hiperplazia celulelor caliciforme. Uneori apare și hipertrofia musculaturii netede bronșice și atrofia inelelor cartilaginoase traheobronsice. Aceste modificări duc la îngroșarea peretelui bronhiilor și apariția hipersecreției bronșice ce este abundentă și vâscoasă.

Parenchimul pulmonar este afectat prin apariția **emfizemului pulmonar** ce duce la diminuarea suprafeței de schimb gazos prin lezarea septelor alveolare și dilatarea spațiilor alveolare distale de bronhiola terminală. Acest proces nu trebuie privit doar ca unul distructiv, ci și ca unul de remodelare,

în care producția de colagen per unitate respiratorie este mult crescută, iar celulele alveolare prezintă atat fenomene de apoptoză cât și de proliferare. Apariția emfizemului se datorează dezechilibrului între proteinaze și antiproteinaze (fie prin creșterea producției de proteinaze, fie prin scăderea producerii de antiproteaze). În condiții normale celulele inflamatorii locale eliberează enzime proteolitice care sunt inactivate rapid de inhibitori ai proteinazelor (formați local, sau circulanți ajunși din plasmă- în principal alpha 1 antitripsină). Datorită unor injurii locale (stres oxidativ) crește producția de proteinaze, acestea nu mai sunt dezactivate și realizează distrucții la nivelul matricei celulare. Astfel prin distrucția fibrelor elastice și de colagen alveolare apar modificări ireversibile cum ar fi: modificări ale membranei bazale, depunere aberantă de fibre de colagen și creșterea numărului și dilatarea porilor Kohn.

Trebuie să menționăm că emfizemul este un termen anatomopatologic, frecvent, însă incorect folosit, ca și un termen clinic/diagnostic. El descrie una din modificările ce apare la pacienții cu BPOC, modificare de obicei vizibilă fie pe computer tomograf, fie la autopsie.

Se deosebesc astfel două tipuri de emfizem în funcție de localizarea leziunilor:

- Emfizem *centrolobular* (centroacinar) – afectează părțile centrale sau proximale ale acinilor formați din bronhiole respiratorii, în timp ce alveolele distale sunt cruțate. Pereții spațiilor emfizematoase conțin adesea pigment negru iar inflamația este prezentă în jurul bronhiilor, bronhiolelor și septuri. Acest tip de emfizem este cel mai des întalnit la marii fumători în asociere cu bronșita cronică.
- Emfizem *panlobular* (panacinar) întreaga arie acinară este afectată. Dilatațiile de tip bulos afectează în special lobii inferiori. Macroscopic, plămânii sunt voluminoși, hiperinflați. Acest tip de emfizem este asociat cu deficitul de α-1 antitripsina, dar poate fi întalnit și la vârstnici.

Modificări fiziopatologice în BPOC

Obstrucția căilor aeriene. Obstrucția ireversibilă a căilor aeriene se traduce din punct de vedere al explorărilor funcționale prin scăderea indicelui Tiffneau (raportul dintre volumul expirator maxim în prima secundă și capacitatea vitală forțată-VEMS/CVF) și a VEMS-ului, modificări caracteristice pentru BPOC. Fluxul inspirator maximal poate rămâne aproape nemodificat în ciuda unui VEMS scăzut. Această discrepanță între inspir și expir poate fi explicată prin faptul că obstrucția nu este una fixă, ci apare datorită instabilității și colapsului căii aeriene în timpul expirului. Fluxul de aer din expir este rezultatul dintre reculul elastic pulmonar ce împinge aerul din plămân și rezistența dată de diametrul căii aeriene ce limitează fluxul. Astfel modificările pulmonare ce apar în BPOC determină o scădere progresivă a reculului elastic și o colabare rapidă a căilor aeriene mici cu creșterea volumului rezidual.

Hipersecreția bronșică. Mucusul din tractul respirator este secretat în mod normal de către glandele submucoase și celulele caliciforme și are un rol protectiv pentru țesuturi față de particulele atmosferice care ajung la acest nivel. În BPOC apare o hiperplazie a celulelor caliciforme, o hipertrofie a glandelor submucoase, scăderea clearance-ului ciliar de la suprafața epiteliului ce duc la modificarea proprietăților mucusului atât calitativ cât și prin creșterea cantității. Modificările calitative constau în creșterea acidității mucusului și în scăderea cantității de peptide antimicrobiene. Creșterea cantității de mucus duce la apariția tusei cronice, productive, cu precădere matinală, frecvent ignorată de pacient, interpretată ca „firească" în contextul statutului de fumătro activ. .

Hiperinflația. Poate fi definită ca și creșterea volumului rezidual față de capacitatea pulmonară totală sau ca scăderea capacității inspiratorii față de capacitatea pulmonară totală. Din punct de vedere fiziopatologic apare inițial ca un mecanism de adaptare pentru păstrarea fluxului expirator prin creșterea reculului elastic și mărirea diametrului căilor respiratorii. Ulterior modificările avansate ce rezultă duc la creșterea efortului inspirator, scaderea adaptării la efort și apariția dispneei. Hiperinflația duce la aplatizarea diafragmelor și orizontalizarea coastelor ceea ce se traduce prin creșterea efortului muscular necesar pentru a învinge rigiditatea cutiei toracice în timpul respirației.

Alterarea raportului ventilație/perfuzie. Îmbracă în BPOC un aspect heterogen în funcție de gradul și tipul de afectare pulmonară. În tipul A (pink puffer) raportul ventilatie/perfuzie este crescut, iar în tip B (blue bloater) sunt zone cu ventilație scăzută și vascularizație crescută. De o mai mare importanță este faptul că majoritatea pacienților cu BPOC prezintă la nivelul parenchimului pulmonar zone care corespund tip A și altele care corespund tip B, afectarea fiind de cele mai multe ori intricată. Se poate măsura prin scintigrafie ventilație/perfuzie cu Xenon-133. Examinarea nu se folosește în practica curentă pentru pacientul cu BPOC tipic ci este rezervată pacienților cu trombembolism pulmonar sau a acelor pacienți ce pot beneficia de lobectomie (evaluare preoperatorie).

Trebuie reținut faptul că alterarea raportului ventilație-perfuzie are ca rezultat hipoxia și hipercapnia reflectată prin scăderea presiunii parțiale a oxigenului în sângele arterial (paO_2 < 80 mmHg) și creșterea presiunii parțiale a CO_2 > 45 mmHg). Faptul că se ridică problema hipercapniei în BPOC o dată cu menționarea alterării raportului ventilație-perfuzie nu este aleatorie. Contrar așteptărilor, cauza principală a apariției hipercapniei în BPOC nu este hipoventilația, ci alterarea raportului ventilație-perfuzie.

Apariția hipertensiunii pulmonare și a cordului pulmonar cronic. Hipertensiunea pulmonară precapilară în BPOC are multiple cauze: vasoconstricția pulmonară hipoxică, hipercapnia, efectele mecanice ale volumelor pulmonare mari asupra vaselor pulmonare, pierderea de vase pulmonare mici, distrucții parenchimatoase din emfizem. Este un factor de prognostic negativ și duce la apriția cordului pulmonar cronic (CPC) și a insuficienței ventriculare drepte (IVD), mai ales la pacienții cu cu un VEMS foarte scăzut și o hipoxemie cronică (paO_2 < 55 mmHg).

Cordul pulmonar cronic: reprezintă hipertrofia și dilatarea ventriculului drept ca urmare a hipertensiunii pulmonare, prin încărcarea de rezistență a ventriculului drept (VD). Poate fi însoțită sau nu de IVD, aceasta aparând atunci când cordul nu mai este capabil să pompeze contra unei rezistențe crescute, consecința fiind dilatația ventriculului drept. BPOC-ul este responsabil de peste 50% din cazurile de CPC.

Efecte fiziopatologice sistemice:

Disfuncții renale și hormonale – hipercapnia și hipoxemia cronică pot duce la creșterea nivelurilor circulante de norepinefrină, renină și aldosteron la scăderea nivelului de hormon diuretic. Endoteliul arterial renal prezintă modificări asemănătoare celui pulmonar, ducând la modificarea excreției sărurilor și a apei.

Caşexia – definită prin scăderea indicelui de masă corporală sub 21 kg/m^2 la vârsta de peste 50 de ani. Este cauzată de scăderea aportului caloric pentru a ține pasul cu energia consumată prin creșterea travaliului respirator și creșterea TNF-alfa indusă de hipoxie.

Disfuncția mușchilor periferici – în stadiile avansate de BPOC, proteinele musculare se pierd ca o consecință a caşexiei. Compoziția fibrelor musculare se modifică, ducând la pierderea elasticității și a forței de contracție. Sunt afectați cu predominanță mușchii ambelor centuri, scapulară și pelvină, ducând la accentuarea dispneei în cursul activităților fizice. Modificările apărute sunt independente de utilizarea corticosteroizilor orali (care pot cauza miopatie și slăbiciune musculară) și sunt direct proporționale cu valoarea VEMS.

Osteoporoza – formele avansate de BPOC pot duce la scăderea densității osoase, așadar pot apărea fracturi osoase, în special vertebrale. Este favorizată în principal de utilizarea corticosteroizilor orali.

Fenotipurile în BPOC

Definiția generală a fenotipului este considerată ca aspectul fizic sau caracteristici biochimice distincte care rezultă din interacțiunea mediu- genotip. Cum în BPOC, genele implicate sunt puțin cunoscute/studiate, se consideră fenotipul aproape sinonim cu un grup subclinic. Definiția fenotipului în BPOC se bazează pe prezența unei carateristici secundare, a unei caracteristici secundare ce îi diferențiază pe pacienți din punct de vedere al simptomelor, exacerbarilor, răspunsul la tratament, rata progresiei și mortalitate.

În funcție de predominanța bronșitei cronice sau a emfizemului, în funcție de prezența altor comorbidități (astmul, apneea în somn de tip ob-

structiv sau cardiovasculare) sau a frecvenței exacerbărilor se individualizează câteva fenotipuri clinice ale pacienților cu BPOC

Fenotipul emfizematos, „pink puffer" (tipul A) reprezintă în opinia unor autori, fenotipul pur respirator. Sunt pacienții la care predomină emfizemul, sunt în general subponderali/caşectici. Se pare ca aceştia au un prognostic mai prost comparativ cu celelate fenotipuri.

Fenotipul bronșitic „blue bloaters" (tipul B) sau fenotipul sistemic. La acești pacienți predomină bronșita cronică. Sunt în general obezi, cu comorbidități cardiovasculare, însă în ciuda acestora cu un prognostic mai bun decât cei pink puffer.

Paradoxul obezității în BPOC pornește de la constatarea că anumiți pacienți cu BPOC, boli renale cronice, boli cardiovasculare, în ciuda faptului că sunt obezi (iar în populația generală obezitatea se asociază cu boli cardiovasculare, diabet, cancer, ce contribuie la reducerea speranței de viață) au o supraviețuire mai bună. Se pare ca există o relație de invers proporționalitate între indicele de masa corporală și mortalitate, în special la cei cu forme severe. Explicațiile ar consta în: atenția mai timpurie ce se acordă pacienților obezi cu BPOC, fluxurile expiratorii mai bine păstrate și hiperinflația redusă la acești pacienți. De asemenea, pacienții obezi nu au doar țesut adipos în cantitate mai crescută ci au și mai multă masă musculară, ceea ce ameliorează supraviețuirea. În cele din urmă peak-ul consumului de oxigen, un parametru asociat cu supraviețuirea îndelungată e mai mare la pacienții obezi cu BPOC.

Fenotipul exacerbator frecvent – conform studiului ECLIPSE referitor la evaluarea pacienților cu BPOC, pacienții ce prezintă două sau mai multe exacerbări într-un an pot fi încadrați într-un fenotip de sine stătător, având în vedere ca exacerbările sunt corelate cu un declin mai accentuat al VEMS.

Diagnosticul în BPOC

Stabilirea unui diagnostic corect este extrem de important; un management corespunzător ameliorează simptomele (în special dispneea), reduce frecvența și severitatea exacerbărilor, îmbunătățește statusul general, capacitatea de exercițiu și prelungește supraviețuirea. Cum pacienții fumători, au și alte comorbidități ce se pot manifesta prin simptome respiratorii (cu precădere dispnee, boli cardiovasculare, neoplasmul bronhopulmonar) este esențial diagnosticul corect înaintea inițierii tratamentului.

BPOC trebuie luat în considerare la orice **pacient care prezintă dispnee, tuse cronică, productivă și/sau expunerea la factori de risc ai bolii**. Spirometria este necesară pentru a confirma diagnosticul, într-un context clinic sugestiv; o valoare a VEMS/CVF < 0,7 după administrarea unui bronhodilatator, confirmă prezența obstrucției bronșice fixe.

a. Anamneza trebuie să fie îndreptată spre evidențierea factorilor de risc (mai ales detalii legate de fumat – numărul de țigarete/zi, numărul de ani fumați), decelarea simptomelor (discuția cu pacientul trebuie să fie riguroasă, mai ales că simptomele în BPOC se instalează insidios pe o perioadă lungă de timp ceea ce face ca pacientul să o ignore sau să o considere „normală" (exemplu disneea/ tusea productivă) și astfel nu o va relata, iar nu în ultimul rând expunerea la locul de muncă inclusiv cele anterioare.

b. Simptomatologia în BPOC poate precede sindromul obstructiv cu ani înainte și este reprezentată de:

Dispneea reprezintă greutatea de a respira, provine din limba greacă (fiind format din două cuvinte „dys"= dificil și „pnoe"=respirație). Ea se caracterizează din punct de vedere subiectiv prin „greutate în respirație", „greutate pe piept", „sete de aer" sau „sufocare" și prin faptul că actul respirator inconștient și ușor devine un efort conștient și neplăcut. Obiectiv se definește prin modificări ale ritmului, frecvenței și amplitudinii mișcărilor respiratorii și poate fi cuantificată prin chestionarele CAT și mMRC ce sunt de un real folos inclusiv pentru comparația acestora de la o vizită la alta. Este un simptom cardinal al pacienților cu BPOC, este persistentă și progresivă, se agravează la efort.

Tusea este un act reflex de apărare, fiind destinată eliminării din căile respiratorii a secrețiilor abundente și/sau a corpilor străini. Este frecvent primul simptom al pacienților cu BPOC. Poate fi intermitentă și neproductivă, mai ales în fazele inițiale ale bolii, ca mai apoi să devină productivă cu precădere matinal,

fiind cunoscută ca „toaleta bronșiilor". De obicei sputa are un caracter seros (până la 60 ml/24 ore) și este eliminată intermitent, iar creșterea cantității de spută și transformarea ei în una purulentă marchează de obicei o acutizare/exacerbare a procesului patologic. Prezența sputei cel puțin 3 luni pe an, timp de doi ani consecutiv, în absența altei cauze de tuse productivă este definiția bronșitei cronice. Este de regulă o afecțiune independentă, care poate să preceadă sau să urmeze limitării fluxului aerian, contribuind la agravarea acestuia. În acest sens, bronșita cronică poate fi prezentă și la bolnavii cu spirometrie normală. Simptomele de bronșită cronică apar la pacienții fumători încă de la vârsta de 36 ani și au fost asociate cu o frecvență mai mare a exacerbărilor chiar și în absența sindromului obstructiv.

În formele severe de boală putem întâlni fatigabilitate, pierdere în greutate, atrofie musculară, anorexie, anxietate și depresie.

De menționat că la pacientul cunoscut cu BPOC care prezintă flapping tremor, roșeață tegumentară (corespunzătoare vasodilatatiei), somnolență excesivă, alterarea stării de constiență trebuie să se ridice suspiciunea unei exacerbări severe cu acidoză respiratorie cu insuficiență respiratorie acută tip 2 ce necesită efectuarea de urgență a unei gazometrii arteriale în vederea obiectivării unei hipercapnii/ acidoze gazometriei arteriale în vederea obiectivării hipercapniei/acidozei și inițierii ventilației noninvazive.

c. Examenul obiectiv poate releva semne generale corespunzătoare unei insuficiențe respiratorii cum ar fi: hipocratismul digital bilateral, cianoză centrală/ periferică, faciesul buhăit.

Cutia toracică prezintă deformare simetrică bilaterală numită torace în butoi; se caracterizează prin creșterea diametrului transvers, care devine egal sau mai mare decât cel anteroposterior, mărirea unghiului epigastric peste 90 grade determină orizontalizarea coastelor, lărgirea spațiilor intercostale, bombarea foselor supraclaviculare ce sugerează o evoluție severă a bolii și da aspectul de gât scurt cu proeminența sternului. În exacerbări se mai poate evidenția și depresiunea spațiilor intercostale (semnul Huber) și participarea activă în actul respirației a mușchilor accesori.

Percuția este o tehnică importantă a examenului obiectiv care prin lovirea cu degetele în mod sistematic se poate aprecia starea fizica a organelor și modificările acestora în funcție de sunetul obținut. Sunetul obținut în mod normal este sonoritatea pulmonară, care poate fi influențat ca tonalitate de conformația și elasticitatea cutiei toracice, vârstă, sex, faza respirației și regiunea unde se execută percuția, de aceea analizarea sunetului produs se realizează comparativ între cele două regiuni. Se poate întâlni hipersonoritatea pulmonară în emfizem, matitate în colecțiile pleurale asociate.

Auscultația reprezintă cea mai utilizată metodă de examinare obiectivă; sunetul întâlnit fiziologic fiind murmurul vezicular. Acesta poate fi cu expir prelungit (raportul inspir-expir inversându-se) sau diminuat. Supraadăugat murmurului vezicular se mai pot auzi raluri bronșice (sibilante și ronflante) în exacerbări, crepitante bazal (prin stază, de obicei bilaterale, dispar după administrarea de diuretic).

Investigații paraclinice

a. Probele funcționale respiratorii

Spirometria determină volumele și debitele respiratorii la un moment dat, cu înregistrarea obligatorie a VEMS, CVF și raportul VEMS/CVF.

Testul de bronhodilatație – apreciază reversibilitatea obstrucției bronșice. Se face sistematic, în momentul evaluării inițiale. Se poate face atât cu salbutamol, cât și cu bromură de ipratropium (ipravent). Diferă timpul de așteptare după administrarea bronhodilatatorului. La salbutamol se asteaptă 10-15 minute, la bromura de ipratropium 30-45 minute. Pacienții cu BPOC, prezintă o disfuncție ventilatorie obstructivă ireversibilă sau parțial reversibilă (creșterea VEMS cu valori mai mici de 200 ml și 12%). Încadrarea pacienților în stadiile GOLD 1-4 se face în funcție de VEMS postbronhodilatator (fig. 9.2).

Bodypletismografia – nu se face de rutină. Se efectuează atunci când pe spirometria postbronhodilatație se observă o reducere a CVF pentru a determina dacă scăderea CVF se datorează: airtrappingului, hiperinflației pulmonare sau unui afecțiuni restrictive concomitente. Scăderea capacității inspiratorii și a capacității vitale alături de creșterea capacității pulmonare totale, capacității funcționale

reziduale (CFR) şi a volumului rezidual (VR) caracterizează hiperinflaţia. Creşterea CRF sau a VR cu o capacitate pulmonară totală normal semnifică air trapping fără hiperinflaţie.

Factorul de transfer prin membrana alveolo-capilară (TLCO/DLCO). Capacitatea de difuziune - determinarea factorului de transfer al monoxidului de carbon prin membrana alveolo-capilară (DLCO sau TLCO) este un indicator excelent al gradului de emfizem la fumătorii cu disfuncţie ventilatorie obstructivă, dar nu face parte din evaluarea de rutină a pacienţilor cu BPOC. Indicaţiile efectuării DLCO sunt reprezentate de: hipoxemie (paO_2 < 95 mmHg), dispneea neexplicată de disfuncţia ventilatorie obstructivă şi evaluare preoperatorie, înaintea rezecţiei pulmonare sau de reducere a volumelor. Cu toate că DLCO scade direct proporţional cu severitatea emfizemului, nu poate fi utilizat în detectarea formelor uşoare de emfizem întrucât nu este un test nici sensibil, nici specific.

Pulsoximetria reprezintă o metodă rapidă, ieftină ce este de un real folos mai ales în monitorizarea ambulatorie şi la domiciliu. Apreciază saturaţia în oxigen a hemoglobinei. La pacienţii cu BPOC, dacă saturaţia este peste 92%, cel puţin în teorie nu este nevoie de gazometrie arterială.

Gazometria arterială se efectuează în scop diagnostic pentru a aprecia tipul şi severitatea insuficienţei respiratorii. Se indică la pacienţii cu VEMS scăzut (< 50% din prezis), saturaţia în periferie măsurată prin pulsoximetru < 92%, în exacerbarea BPOC, evaluarea hipercapniei la 30-60 minute după iniţierea oxigenoterapiei.

Testul de efort - evidenţiază modificările funcţionale respiratorii nemanifeste clinic. Utilizat în evaluarea tratamentului, înainte şi după efectuarea programelor de reabilitare şi selecţia pacienţilor în vederea chirurgiei.

b. Evaluarea imagistică

Examen radiologic - permite evidenţierea modificărilor pulmonare caracteristice BPOC-ului cum ar fi: coaste orizontalizate, diafragme aplatizate etc., precum şi efectuarea diagnosticului diferenţial. Semnele radiologice ale emfizemului sunt reprezentate de transparenţa moderată a ariilor pulmonare, coborârea limitelor pulmonare, coaste orizontalizate cu spaţii intercostale lărgite, aplatizarea diafragmelor cu mobilitate limitată, spaţiul retrosternal mărit, prezenţa bulelor de emfizem, cord în „picătură". Semnele radiologice ale componentei bronşitice sunt îngroşarea pereţilor bronşici în formă de „şine de tramvai", desen bronhovascular accentuat în lobii inferiori.

Tomografia computerizată (CT) - utilizată atunci când stabilirea diagnosticului este dificilă sau atunci când tratamentul chirurgical este luat în discuţie. Ajută la depistarea emfizemului pulmonar în stadii incipiente şi identificarea tipului (centroacinar, panacinar), evidenţierea modificărilor structurale bronşice şi a hiperinflaţiei pulmonare.

c. Alte explorări

Electrocardiograma - utilă în evaluarea unor comorbidităţilor cardiace (cord pulmonar cronic, fibrilaţia atrială etc.).

Ecocardiografia transtoracică - folosită pentru diagnosticul hipertensiunii pulmonare, cordului pulmonar, disfuncţia cordului drept.

Fibrobronhoscopia flexibilă - nu se efectuează de rutină, în anumite situaţii (suspiciune de neoplasm bronhopulmonar, alt diagnostic etc.). Cu ajutorul fibrobronhoscopiei putem vizualiza şi aprecia mucoasa bronşică. Permite colectarea secreţiilor bronşice (examene microbiologice, micologice, citologice), biopsierea muscoasei şi efectuarea lavajului bronşic.

Microscopia şi examenul microbiologic al sputei - este utilă în special în exacerbări, când permite identificarea agentului patogen precum şi sensibilitatea acestuia la antibioterapie. Având în vedere numărul de pacienţi cu BPOC şi bronşiectazii secundare, obţinerea unei examen de sputa fiabil este imperios necesar. La aceşti pacienţi se izolează de multe ori *Pseudomonas Spp.* ce necesită o antibiogramă fiabilă în vederea unei antibioterapii eficiente.

Diagnosticul diferenţial în BPOC stabil

Astmul bronşic

Pacientul tipic cu astm bronşic prezintă un tablou clinic caracteristic diferit de cel al pacientului cu BPOC. În primul rand debutul bolii este de cele mai multe ori în copilărie sau tinereţe, deşi de multe ori

asemănătoare (tuse, dispnee, wheezing) prezintă un debut brusc şi o mare variabilitate de la o zi la alta, inclusiv din punct de vedere al momentului, aparând mai mult noaptea sau dimineaţa devreme. Prezenţa terenului atopic şi a alergiilor este mult mai frecventă la pacienţii astmatici. Probele funcţionale respiratorii prezintă variabilitate de la o examinare la alta, inclusiv dupa administrarea de bronhodilatator ce creşte VEMS cu cel puţin 12% şi 200 de ml. DLCO nu prezintă alterare a difuziunii prin membrana alveolo-capilară în astm, iar comparativ cu pacienţii cu BPOC unde modificările DLCO se corelează cu gradul de emfizem. Proba oxidului nitric exahalat prezintă o specificitate pe inflamaţia eozinofilică şi se corelează cu perioadele de acutizare în astmul bronşic. O atenţie deosebită este necesară la acei pacienţi ce prezintă caracteristici intricate atât pentru astm bronsic cât şi pentru BPOC. Se conturează astfel un fenotip distinct de sindrom overlap Astm-BPOC ce include pacienţi astmatici cronici, ce au fumat sau fumează, prezintă atopii şi sunt de cele mai multe ori supraponderali/obezi. Din punct de vedere funcţional pot fi încadraţi în fenotipul astm-BPOC overlap aceşti pacienţi cu un istoric îndelungat de astm bronsic ce au reversibilitate postbronhodilatator pe spirometrie, dar cu VEMS/CVF < 0,7 şi modificări structurale pe examinarea computer tomografică compatibile cu BPOC.

Bronşiectazii

Simptomatologia pacientului cu bronşiectazii este dominată de tusea cronică productivă matinală „toaleta matinală a bronşiilor" cu perioade de acutizări date de suprainfecţie. Diagnosticul se face prin evidenţierea bronşiilor dilatate la CT de torace. Aceşti pacienţi prezintă colonizări bronşice frecvent cu *Pseudomonas Spp.* ce impun antibiograme fiabile având în vedere şi tratamentele antibiotice urmate extrem de frecvente şi care duc la chimiorezistenţe.

O categorie distinctă de pacienţi sunt aceia cu bronşiectazii centrale (inclusiv cu dopuri de mucus ce dau aspectul de deget în mănusă) şi simptomatologie respiratorie specifică pentru un astm bronşic greu controlabil şi de lungă durată. Aceşti pacienţi trebuie sa ridice suspiciunea unei aspergiloze bronhopulmonare alergice ce necesită examinari serologice suplimentare (numar IgE totale peste 500 UI/ml, IgG prezente pentru Aspergillus fumigatus, eozinofilie).

Alte patologii cu care trebuie să se facă diagnosticul diferenţial al BPOC-ului.

Tuberculoza pulmonară

- debut la orice vârstă
- prevalenţa mare a tuberculozei în ţara noastră impune un diagnostic diferenţial
- radiografia toracică evidenţiază infiltrate pulmonare sau leziuni nodulare
- confirmarea diagnosticului se face prin evidenţierea Mycibacterium tuberculosis în culturi (examenul bacteriologic al sputei)

Bronşiolita obliterantă

- debut la vârstă tânără, nefumători
- antecedente de artrită reumatoidă sau expunere la fum
- incidenţă crescută post-transplant pulmonar sau medular

Panbronşiolita difuză

- preponderent la pacienţii de origine asiatică
- majoritatea pacienţilor sunt bărbaţi şi nefumători
- sinuzita cronică des asociată
- radiografia toracică/HRCT relevă mici opacităţi difuze micronodulare centrolobulare şi hiperinflaţie

Obstrucţia căilor aeriene centrale

- secundară unor procese proliferative benigne sau maligne la nivelul căilor aeriene centrale
- prezenţa stridorului
- ameliorarea minimă a simptomelor după terapia bronhodilatatoare
- curbele flux volum sunt modificate

Pneumopatie interstiţială difuză

- tusea este seacă, accentuată la efort
- semne extrapulmonare în cazul pneumopatiilor interstiţiale difuze secundare
- administrare îndelungată de medicamente pneumotoxice în antecedente (ex. amiodaronă, furantoin)
- spirometrie – disfuncţie ventilatorie de tip restrictiv (CVF < 70%)
- computer tomografie cu rezoluţie înaltă – patten reticular/nodular/sticlă mată

Fibroză chistică

- vârsta tânără,

- antecedentele familiale de fibroza chistică
- tulburări ale pancreasului exocrin
- test sudoratiei pozitiv pozitiv

Tusea idiopatică – Prezența unei tuse fără modificări ale funcției pulmonare sau imagistice și fără altă cauză aparentă.

BPOC în exacerbare – Diagnostic diferențial

Exacerbarea BPOC este, în general un diagnostic de excludere și necesită evaluarea amănunțită și excluderea altor cauze de acutizare a dispneii. Radiografia de torace reprezintă un instrument extrem de valoros atât datorită costurilor reduse cât și datorită rapidității cu care se pot exclude anumite patologii ce intră în diagnosticul diferențial. Astfel se pot exclude pneumonia lobară, pneumotoracele, colecțiile pleurale, insuficiența cardiacă sau pleurezia. Electrocardiograma trebuie efectuată la fiecare prezentare în urgență, având în vedere necesitatea excluderii evenimentelor coronariene (enzime cardiace) și a aritmiilor (ionogramă). În fața unui pacient cu dispnee brusc instalată de un real folos pot fi scorurile Wells modificat, Geneva, sau PERC (pulmonary embolism rule-out criteria), care alături de D-dimeri și eco Doppler al membrelor inferioare stratifică riscul unui trombembolism pulmonar și pot orienta spre efectuarea unui AngioCT pentru certitudine.

Clasificarea BPOC

Clasificarea BPOC-ului se face în funcție de severitatea simptomelor și a riscului de exacerbări viitoare. Simptomele sunt cuantificate cu ajutorul chestionarelor standardizate, în timp ce riscul este evaluat prin determinarea severității obstrucției și istoricul de exacerbări. Bazat pe simptomatologie și riscul de exacerbări, indivizii sunt grupați în patru categorii diferite, cu importanță în determinarea prognosticului și tratamentului în BPOC.

S-au identificat mai mulți factori asociați cu un prognostic nefavorabil al pacienților cu BPOC printre care: VEMS scăzut, fumatul activ, hipoxemia, malnutriția, cordul pulmnar cronic, tahicardia de repaus, capacitatea de efort scăzută, dispneea severă, anemia, exacerbările frecvente și prezența comorbidităților cu precădere cele cardiovasculare. Pacienții cu VEMS prezis sub 35% au riscul de mortalitate de 10% pe an. La pacienții care nu pot parcurge 100 de metri fără pauză din cauza agravării dispneei, rata de supraviețuire la 5 ani este de 30%

Pentru clasificarea severității limitării fluxului de aer în BPOC se folosesc limite spirometrice specifice. Spirometria se efectuează înainte și după administrarea unui bronhodilatator de scurtă durată (ex. salbutamol sau bromura de ipratropium), utilizîndu-se pentru clasificarea valorii post-bronhodilatație. Raportul VEMS/CVF, reflectă rata de golire a plămânului și este folosit pentru definirea obstrucției ventilatorii atunci când raportul este sub 0,7. După ce s-a stabilit existența obstrucției, putem clasifica severitatea limitării de aer în funcție de VEMS, după clasificarea GOLD, utilizată curent în practica medicală (fig. 9.2).

Clasificarea simptomelor. Evaluare a dispneei este foarte importantă, deoarece reflectă eficient și alte determinări ale stării de sănătate și estimează riscul de mortalitate.

Chestionarul **mMRC** (Modified Medical Research Council) evaluează dispneea pacientului în funcție de nivelul de efort pe care acesta îl poate efectua. Dispneea este evaluată de la 0 la 5, un scor mai înalt însemnând un grad mai înalt de severitate (fig. 9.3).

COPD Assessment Test (**CAT**) (fig. 9.4) este un chestionar ce cuprinde 8 întrebări ce evaluează impactul BPOC-ului asupra statusului de sănătate al pacientului. În funcție de cât de supărătoare sunt simptomele pacientul trebuie să acord un scor de la 0-5 fiecărui item. Cu cât scorul este mai mare cu atât mai afectată este calitatea vieții pacientului.

Scara **Borg**, spre deosebire de mMRC si CAT, are ca scop evaluarea dispneei de către pacient, după un efort imediat (de exemplu în cadrul unui test de 6 minute).

Clasificarea combinată a BPOC

Pentru o evaluare mai bună a impactului BPOC asupra pacienților, s-au combinat evaluarea simptomelor (cu ajutorul chestionarelor) cu evaluarea riscului de exacerbări viitoare, rezultând clasificarea „ABCD" ce împarte pacienții în 4 clase de risc (fig. 9.5). Spirometria, corelată cu simptomele pacienților și istoricul exacerbărilor, rămâne esențială în stabilirea diagnosticului. Nu se poate vorbi de

BPOC fără evidențierea disfuncției obstructive fixe pe spirometrie. Trebuie apoi evaluate simptomele cu ajutorul chestionarelor CAT sau mMRC. În final, se va înregistra istoricul exacerbărilor (inclusiv spitalizările anterioare).

Prin intermediul clasificării ABCD (fig. 9.5) putem facilita prevenirea exacerbărilor/ameliorarea simptomelor și permite ghidarea strategiilor terapeutice pentru fiecare pacient în parte.

Managementul BPOC stabil

Odată ce diagnosticul a fost pus iar pacientul a fost încadrat în gradul și clasa de risc, primul gest este informarea pacientului în legătură cu patologia sa. Acest gest reprezintă un prim pas al educării pacientului și este unul esențial în asigurarea succesului terapeutic. Punctele care se recomandă a fi atinse și discutate sunt următoarele:

- factorii de risc ai BPOC
- natura și prognosticul bolii
- renunțarea la fumat și reducerea expunerii la alte noxe respiratorii.

Clasificarea severității obstrucției în căile respiratorii din BPOC (bazat pe VEMS post-bronhodilatator)

La pacienții cu VEMS/CVF < 0,70		
GOLD 1	Ușoară	VEMS ≥ 80% din valoarea prezisă
GOLD 2	Moderată	50% ≤ VEMS < 80% din valoarea prezisă
GOLD 3	Severă	30% ≤ VEMS < 50% din valoarea prezisă
GOLD 4	Foarte severă	VEMS < 30% din valoarea prezisă

Fig.9.2. Clasificarea severității obstrucției în căile respiratorii din BPOC (bazat pe VEMS post-bronhodilatator) – stadiile GOLD

Scala de dispnee MRC modificată

VĂ ROG BIFAȚI CĂSUȚA CORESPUNZĂTOARE SITUAȚIEI DVS
(O SINGURĂ CĂSUȚĂ – RĂSPUNS UNIC) (Grade 0-4)

mMRC Grade 0.	Am o dificultate în respirație doar la efort susținut.	☐
mMRC Grade 1.	Am o dificultate în respirație la mers în pas alert sau la urcatul unei pante ușoare.	☐
mMRC Grade 2.	Merg mai încet decât alte persoane de aceeași vârstă din cauza lipsei de aer sau trebuie să mă opresc și să trag aer în timpul mersului în ritmul meu propriu.	☐
mMRC Grade 3.	Trebuie să mă opresc să respir după 100 de metri sau după câteva minute de mers pe teren plat.	☐
mMRC Grade 4.	Lipsa de aer mă împiedică să ies din casă sau când mă îmbrac/dezbrac.	☐

Fig.9.3. Scala de dispnee mMRC (Modified Medical Research Council)

Exemplu: Sunt foarte fericit(ă)	(0) (X) (2) (3) (4) (5)	Sunt foarte trist(ă)	**SCOR**
Nu tușesc niciodată	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Tușesc tot timpul	
Nu am deloc flegmă în piept	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Pieptul meu este plin de flegmă	
Nu simt nicio tensiune în piept	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Simt o tensiune puternică în piept	
Când urc un deal sau o scară de la un etaj la altul, nu gâfâi	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Când urc un deal sau o scară de la un etaj la altul, gâfâi foarte mult	
Nu sunt limitat privind desfășurarea niciunei activități acasă	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Sunt foarte limitat în privința activităților desfășurate acasă	
Am încredere să plec de acasă, în ciuda bolii mele pulmonare	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Nu am deloc încredere să plec de acasă din cauza bolii mele pulmonare	
Dorm profund	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Nu dorm profund din cauza bolii mele pulmonare	
Am multă energie	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Nu am deloc energie	

Reference: Jones et al. ERJ 2009; 34(3), 648-54

SCOR TOTAL ☐

Fig.9.4. Chestionarul de evaluare a BPOC (CAT)

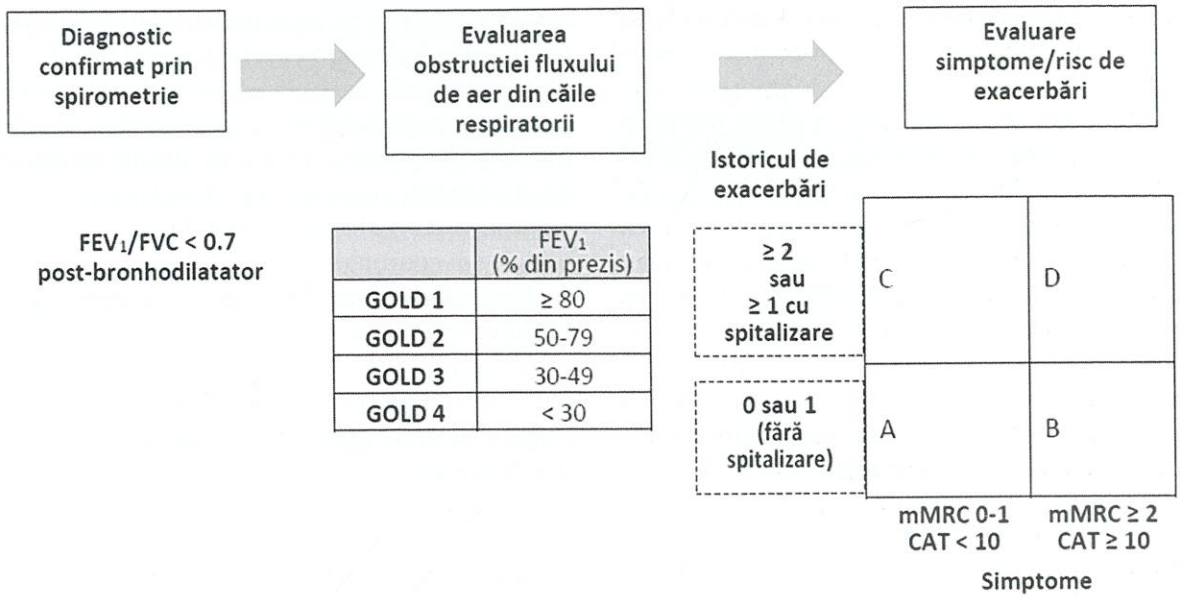


Fig.9.5. Diagnosticul BPOC

• reguli de igienă respiratorie cu evitarea infecțiilor căilor aeriene.

• reguli de utilizare a dispozitivelor farmacologice.

• efecte adverse ale medicației și modul în care apariția acestora poate fi prevenită

• semne și simptome care să îl ajute să recunoască apariția exacerbărilor

• ce presupune reabilitarea respiratorie.

Identificarea și reducerea expunerii la factori de risc

Fumatul. Pentru pacienții diagnosticați cu BPOC oprirea consumului de tutun este esențială.

Renunțarea la fumat a fost asociată cu o îmbunătățire a funcției pulmonare și o scădere a mortalității, fumătorii fiind mai predispuși la forme severe de boală. În acest sens medicului îi revine responsabilitatea de a încuraja renunțarea la fumat la toți pacienții cu BPOC, la fiecare consultație. Acest lucru trebuie făcut prin indicații verbale ferme și aplicarea strategiei celor „5 A" (întreabă, sfătuiește, evaluează, asistă, monitorizează). Cu cât îi este reamintit mai des și mai ferm pacientului de necesitatea abstinenței, cu atât mai mari sunt șansele de reușită. Medicul trebuie să îi pună la dispoziție pacientului modalități prin care să îi faciliteze renunțarea la fumat prin metode farmacologice sau non-farmacologice.

Intervențiile non-farmacologice sunt reprezentate de suportul psihologic, terapia cognitiv-comportamentală și interviul motivațional. Pentru o creștere a șanselor de reușită, pacienților li se pot prezenta rezultatul testelor funcționale pulmonare sau o obiectivare biochimică a monoxidului de carbon din aerul expirat.

Intervențiile farmacologice constau în:

a. Terapia de substituție nicotinică. Aceasta poate avea diferite moduri de administrare (spray nazal, plasture, inhaler, tabletă sublinguală sau sub formă de gumă de mestecat). Utilizarea acestor produse crește rata de renunțare la fumat în comparație cu placebo. Contraindicațiile folosirii acestor produse sunt infarctul miocardic acut recent și accidentul vascular cerebral. Se indică inițierea terapiei de substituție nicotinică la o distanță de cel puțin două săptămâni de la un astfel de eveniment.

b. Vareniclină, bupropion sau nortriptilina sunt substanțe farmacologice cu efect demonstrat în creșterea perioadei de abstinență la consumul de tutun. O eficiență crescută a acestor medicamente

a fost observată în momentul în care administrarea lor a fost combinată cu metode non-farmacologice.

c. Țigările electronice, propuse ca metodă de înlocuire a țigărilor clasice, au în acest moment un rol controversat. Se pare că, în loc să faciliteze renunțarea la fumat tot mai multe persoane, adolescenți în principal, trec de la țigara electronică la cea clasică. Mai mult decât atât, studii recente au legat consumul de țigări de afecțiuni pulmonare severe: injurie acută a plămânului, bronșiolită, hemoragie alevolară sau pneumonie eozinofilică.

Noxele respiratorii. Medicul trebuie să conducă anamneza astfel încât să afle cât mai multe detalii legate de expunerea la noxe respiratorii. Această expunere trebuie sa fie căutată activ în conversație fără a omite detalii legate de locuința pacientului și mediul de la locul de muncă. Orice intervenție pe care pacientul ar putea să o facă în vederea limitării expunerii la noxe respiratorii, atât casnice cât și profesionale, trebuie categoric încurajată.

Vaccinarea. În fața pacientului cu BPOC se recomandă încurajarea vaccinării atât antigripala cât și antipneumococică, vaccinarea antigripală (anuală), antipneumococcică și anti SARS-CoV2, reducându-se altfel formele severe de boală. Vaccinul antipneumococic este recomandat în special pacienților > 65 de ani dar și celor mai tineri cu VEMS < 40% și care au și alte comorbidități pentru că s-a observat o reducere a numărului de exacerbări și o reducere a incidenței pneumoniilor comunitare. Nu există date care sa sugereze diferențe între eficacitatea diferitelor tipuri de vaccinuri pneumococice la pacienții cu BPOC.

Tratamentul farmacologic în BPOC stabil

Obiectivele tratamentului în BPOC stabil sunt

- reducerea simptomelor,
- reducerea frecvenței și severității exacerbărilor

și

- îmbunătățirea capacității de efort și a calității vieții.

Până în momentul de față nici o intervenție terapeutică medicamentoasă nu s-a demonstrat a fi de ajutor în încetinirea sau oprirea declinului funcției pulmonare.

Ca și principii generale, tratamentul medicamentos al BPOC trebuie să țină cont de costuri, disponibilitate și echilibrul dintre beneficiul terapeutic balansat cu efectele adverse. Fiecare plan terapeutic trebuie să fie individualizat și să ia în calcul caracteristicile personale ale fiecărui pacient, în special severitatea simptomelor, gradul de disfuncție obstructivă obiectivat prin VEMS, existența, severitatea și frecvența exacerbărilor precum și comorbiditățile.

Medicația anticolinergică bronhodilatatoare (ACSDA/ACDLA), reprezintă o terapie de bază în managementul BPOC stabil și acționează prin blocarea receptorului muscarinic M3 din musculatura netedă a căilor aeriene oprind astfel acțiunea bronhoconstrictoare a acetilcolinei. Medicația anticolinergică (tabel 9.1) este administrată inhalator și se împarte în două categorii: cu durată scurtă de acțiune (ACDSA) și cu durată lungă de acțiune (ACDLA). Antimuscarinicele cu durată scurtă de acțiune prezintă o afinitate mai crescută pentru receptorul M2, lucru care poate fi manifestat prin bronhoconstricție me-

Tabel 9.1. Bronhodilatatoare anticolinergice folosite în gestionarea BPOC

DCI/ tip inhalator	*Denumire comercială/formă farmaceutică/doză*	*Observații*
Ipratropiu	Ipravent Inhaler, aerosoli susp. Inhalatorie presurizată, 20 mcg/ doză	Se poate folosi în tratamentul bronhospasmului din BPOC
Aclidiniu (DPI)	Bretaris Genuair, pulbere de inhalat 322 mcg/doză	Două administrări/zi
	Eklira Genuair, pulbere de inhalat 322 mcg/doză	
Glicopironiu (DPI)	Seebri Breezhaler, caps. Pulbere de inhalat 44 mcg	O administrare/zi
Tiotropiu (DPI)	Spiriva, caps., pulbere de inhalat 16 mcg Gregal, cps., pulbere de inhalat 10 mcg.	
Umeclidiniu	Incruse, pulb. inhalatorie unidoză	O administrare/zi

diată vagal. Cele cu durată lungă de acțiune prezintă o disociere rapidă față de receptorii M2 și astfel au un efect bronhodilatator prelungit.

Terapia cu bronhodilatatoare anticolinergice inhalatorii cu durată lungă de acțiune s-a dovedit a reduce simptomatologia, a crește calitatea vieții, îmbunătățește răspunsul la reabilitarea pulmonară și reduce rata exacerbărilor și a spitalizărilor aferente.

Efectele adverse ale bronhodilatatoarelor colinergice sunt reduse și non-severe, aceste medicamente fiind în general considerate sigure indiferent de tipul de medicament și posologie. Dintre reacțiile adverse ce pot apărea la utilizarea lor menționăm: uscăciunea mucoasei bucale - principalului efect advers descris, gust metalic, simptome urinare - o relație cauzală nu a fost încă confirmată, evenimente cardiovasculare - antimuscarinice cu durată scurtă de acțiune, glaucom - cel mai probabil urmare a unui contact direct dintre substanță și suprafața oculară.

Beta2-agoniști (BADSA/ BADLA). Principalul efect al acestei clase terapeutice este de relaxare a musculaturii netede bronșice prin stimularea receptorilor beta2 adrenergici cu creșterea consecutivă a AMP ciclic intracelular. La fel ca și în cazul bronhodilatatoarelor antimuscarinice și în această clasă avem două categorii de bronhodilatatoare: cu durată scurtă de acțiune (BADSA - tabel 9.2) și durată lungă de acțiune (BADLA - tabel 9.3)

Beta2 agoniștii cu durata scurtă de acțiune sunt indicați a fi utilizați la nevoie. Efectul lor a fost demonstrat în creșterea VEMS și ameliorarea simptomelor.

Beta2 agoniștii cu durată lungă de acțiune folosiți cu regularitate în tratamentul cronic au arătat o îmbunătățire a VEMS și a volumelor pulmonare, o ameliorare a dispneei, stării generale și o scădere a frecvenței exacerbărilor cu spitalizările aferente. A fost dovedit faptul că aceste medicamente nu influențează mortalitatea și rata declinului funcțional pulmonar.

Efectele adeverse constau în: tahicardie sinusală cu potențial de declanșare de arotmii cardiace la pacienții susceptibili, tremor, hipopotasemie, creșterea consumului de oxigen în reapus la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Tabel 9.2. Beta2adrenomimetice cu durată scurtă de acțiune, „medicația de salvare"

DCI/ tip inhalator	*Denumire comercială/formă farmaceutică/doză*	*Observații*
Salbutamol	Ventolin Inhaler, suspensie inhalatorie presurizată 100 mcg/doză (MDI)	Medicație de salvare
	Ventolin, soluție pentru nebulizare 5 mg/ml	Se administrează prin nebulizare
	Ventolin, Miofilin, soluție injectabilă 0,5 mg/ml	Folosit pentru ameliorarea bronhospasmului sever
	Salbutamol, compr. 4 mg, miofilin capsule de 100 mg	Administrarea orală poate fi utilă pacienților incapabili de a-și administra tratamentul inhalator. Frecvența efectelor adverse este mult mai mare
	Salbutamol, sirop 2mg/5ml	

Metilxantinele. Efectele exacte ale derivaților de xantine sunt încă discutate. Ele acționează în principal ca și un inhibitor non selectiv de fosfodiesterază dar au fost raportate și diverse efecte non bronhodilatatorii de tipul antiinflamator. Teofilina este cel mai cunoscut și utilizat reprezentant al acestei clase. Este un compus cu administrare orală - 200-300 mg/zi, cu eliberare prelungită, care poate fi administrat o dată sau de două ori pe zi . Este recomandat a fi administrat în principal la pacienții cu BPOC sever care nu răspund suficient la celelalte clase terapeutice.

Prezintă efecte bronhodilatatorii modeste în BPOC stabil raportat la placebo iar în combinație cu salmeterolul demonstrează o ameliorare suplimentară a VEMS și a dispneei față de salmeterol utilizat în monoterapie. În plus, teofilina crește performanța contracției diafragmului și a altor mușchi respiratori reducând travaliul respirator, reduce hiperinflația, crește clearence-ul mucociliar și ameliorează valorile gazelor sangvine.

Efectele adverse sunt importante și dependente de doză și sunt explicate prin faptul că sunt inhibitori non specifici ai tuturor fosfodiesterazelor din orga-

Tabel 9.3. Beta2adrenomimetice cu durată lungă de acțiune

DCI/ tip inhalator	*Denumire comercială/ formă farmaceutică/ doză*	*Observații*
Formoterol	Atimos, sol. De inhalat presurizată 12 mcg/ doză (MDI)	Durată lungă de acțiune Debut rapid
	Pneumera, cps. Pulbere de inhalat 12 mcg (DPI)	
	În combinații fixe cu beclometazon, budesonid sau fluticazonă	
Salmeterol	În combinații fixe cu fluticazonă	Durată de acțiune 12 ore
Vilanterol	În combinații fixe cu fluticazonă și umeclidiniu	Durată ultralungă de acțiune
Olodaterol	Striverdi Respimat, sol. De inhalat 2,5 mcg/ acționare	5 mcg (două acționări) o dată pe zi, la aceeași oră
Indacaterol	Onbrez Breezhaler, caps., pulbere de inhalat 150 mcg, 300 mcg	O administrare/ zi

Tabel 9.4. Corticosteroizi inhalatori

DCI/ tip inhalator	*Denumire comercială/ formă farmaceutică/doză*	*Administrare/ Observații*
Beclometazonă (MDI)	Clenil Jet, sol. de inhalat presurizată 250 mcg/doză	Inițial 2 doze de 2 ori/ zi. Apoi, dacă e necesar, 2 doze de 3-4 ori/zi. Tratamentul nu se întrerupe brusc
Budesonidă	Frenolyn, pulbere de inhalat 200 mcg, 400 mcg/doză	Se poate folosi în BPOC, astm și în alte afecțiuni obstructive cronice
	Pulmicort Turbuhaler, pulbere de inhalat 200 mcg/doză	
Fluticazonă proprionat	Flixotide Diskus, pulbere de inhalat 100 mcg, 200 mcg, 500 mcg/doză (DPI)	Administrare de 2 ori/zi
	Flixotide Nebules, susp. De inhalat prin nebulizare 0,5 mg/2 ml, 2 mg/2ml	
	Flixotide inhaler, susp. Inhalatorie presurizată 50 mcg, 125 mcg/doză (MDI)	
	Arquist, susp. Inhalatorie presurizată 125 mcg, 250 mcg/doză (MDI)	
Mometazonă (DPI)	Asmanex Twisthaler, pulbere de inhalat 200 mcg, 400 mcg/doză	Administrare de 2 ori/zi

nism. Fereastra terapuetică este îngustă iar efectele favorabile se manifestă în principal la doze foarte apropiate de pragul toxic. Doza terapeutică este de 8-12 μg-ml. Chiar dacă nivelul teofilinei din sânge poate fi monitorizat, există o corelație deficitară între efectele terapeutice, toxicitate si nivelul sangvin al teofilinei, lucru datorat legării compusului de proteinele plasmatice. Cu toate astea, în terapia de lungă durată este indicată măsurarea concetrației sangvine la începutul tratamentului și la 3 luni.

Principalele manifestări nedorite sunt: palpitații și aritmii atriale sau ventriculare (cu potențial fatal), crize convulsive tip grand mal, cefalee, insomnii, greață, regurgitări acide, interacțiuni importante cu alte medicamente (digoxin, warfarină, alopurinol, ciprofloxacina, eritromicină, benzodiazepine sau cimetidină).

Corticosteroizi inhalatori (***CSI*** – tabel 9.4). Sunt utilizați în BPOC datorită efectului lor antiinflamator deși acesta este mult mai modest decât în astmul bronșic. Nu sunt recomandați în monoterapie deoarece a fost demonstrat că în acest mod nu pot influența mortalitatea și nu au efect asupra declinului VEMS. Sunt utilizați în combinație cu beta2agoniștii de lungă durată în formele moderate și severe, combinație în care își potențează efectele și ajută la imbunătățirea funcției pulmonare, a calității vieții și o reducere a exacerbărilor.

Efectele adverse ale acestei clase terapeutice sunt reprezentate de: candidoza oro-faringiană, disfonie, infecții micobacteriene, risc crescut de pneumonie comunitară (efect studiat la administrarea de fluti-

cazonă furoat inhalatorie, motiv pentru care se poate opta pentru renunțarea la CSI în urma unor episoade reptetate de pneumonie).

Numărul eozinofilelor din sânge reprezintă un biomarker al eficienței tratamentului cu glucocorticoizi la pacienții cu BPOC. Un nivel de eozinofile sanguine > 300/ mm^3 este pragul deasupra căruia beneficiul este evident pe când la un nivel de < 100/ mm^3 acesta nu poate fi demonstrat. Utilizarea CSI la pacienții cu eozinofilie > 300 mm^3 scade rata exacerbărilor.

Întreruperea tratamentului cu corticosteroizi inhalatori poate duce la o creștere a numărului de exacerbări, o înrăutățire a simptomelor împreună cu un declin al VEMS. Se recomandă întreruperea tratamentului cu CSI cu prudență.

Terapia bronhodilatatoare combinată. În tratamentul BPOC-ului stabil se preferă suplimentarea schemei cu un compus din altă clasă decât creșterea dozei inhalatorului inițial. Această combinație s-a demonstrat a crește efectul bronhodilatator dar fără să crească riscul efectelor adverse. Combinațiile BADLA cu ACDLA (tabel 9.5) cresc calitatea vieții, îmbunătățesc funcția pulmonară, ajută la ameliorarea simptomelor și pot reduce frecvența exacerbărilor în comparație cu oricare din aceste clase în monoterapie. Combinația BADLA - CSI (tabel 9.6) reduce numărul de exacerbări la pacienții cu număr crescut de eozinofile în sânge dar ar putea crește riscul apariției pneumoniilor comunitare.

Tripla terapie brohodilatatore (tabel 9.7). Se referă la combinația dintre ACDLA-BADLA-CSI și este dedicată pacienților care fac parte din clasele de risc C și D cu VEMS < 50%. Beneficiul utilizării triplei terapii constă în ameliorarea funcției pulmonare și prevenirea exacerbărilor. Mai mult decât atât, studii recente au demonstrat o scădere a mortalității la pacienții care utilizează această combinație, rezultat care nu a putut sa fie demonstrat până în acest moment pentru nici un alt fel de terapie în BPOC. Tripla terapie poate fi în combinație fixă (tabel 9.6); dar poate și în „combinație deschisă": fie ACDLA-BADLA în combinație fixă la care se adaugă un corticosteroid inhalator sau BADLA-CSI la care se adaugă un bronhodilatator antimuscarinic.

Tabel 9.5. Combinații de bronhodilatatoare beta-adrenomimetice și antimuscarinice

DCI/ tip inhalator	*Denumire comercială/ formă farmaceutică/ doză*	*Administrare/ Observații*
Ipratropiu + salbutamol	Ipratropiu/salbutamol, soluție pentru nebulizare 0,5 mg/ 2,5 mg	Folosit de obicei în acutizări sau la nevoie. Poate fi folosit și ca tratament de lungă durată la pacienții ce nu pot utiliza inhalatoarele. Se adminstrează de 3 ori/zi în aerosoli
Aclidiniu + formoterol (DPI)	Brimica Genuair, pulbere de inhalat 340 mcg/12 mcg/doză	Două administrări/ zi
	Duaklir Genuair, pulbere de inhalat 340 mcg/12 mcg/doză	
Glicopironiu + formoterol (MDI)	Bevespi Aerosphere, suspensie de inhalat presurizată 7,2 mcg/ 5 mcg	Două inhalații de două ori pe zi
Glicopironiu + Indacaterol (DPI)	Ultibro Breezhaler, caps. Cu pulbere de inhalat 50 mcg/ 110 mcg/doză	O administrare pe zi
Tiotropiu + olodaterol	Spiolto Respimat, sol. de inhalat 2,5 mcg/ 2,5 mcg/ doză (soft mist inhaler)	

Corticosteroizii orali. Rolul lor în BPOC rămâne doar în tratamentul exacerbărilor. Nu se recomandă tratamentul cronic cu corticosteroizi orali în BPOC stabil din cauză că beneficiul clinic este modest și nebalansat de efectele adverse sistemice arhicunoscute.

Inhibitori de fosfodieteraza 4. Au un efect antiinflamator prin degradarea intracelulară a AMP ciclic. Roflumilastul este medicamentul oral cu adminitrare o dată pe zi și care se indică pacienților cu forme severe BPOC și exacerbări în antecedente, în asociere cu alte clase terapeutice. În combinație cu BADLA-CSI, a fost demonstrat un efect de îmbunătățire a funcției pulmonare. Efectele adverse sunt multiple

Tabel 9.6. Combinații fixe CSI – bronhodilatatoare BADLA

DCI/ tip inhalator	*Denumire comercială/ formă farmaceutică/doză*	*Administrare/ Observații*
Salmeterol + fluticazonă	Seretide Inhaler CFC – Free, susp. Inhal. Presurizată 25 mcg/50 mcg, 25 mcg/125 mcg (MDI) Seretide Diskus, pulbere inhalatorie 50 mcg/100 mcg, 50 mcg/250, 50 mcg/500 mcg/doză (DPI)	Administrare de 2 ori/zi
	Airflusal Forspiro, pulbere unidoză de inhalat 50 mcg/250 mcg, 50 mcg/500 mcg (DPI)	
Beclometazonă + formoterol	Foster Nexthaler, pulbere de inhalat, 200 mcg/ 6 mcg/ doză (DPI)	
Budesonid + formoterol	Symbicort, susp. De inhalat presurizată 160 mcg/4,5 mcg/doză (MDI)	
	Symbicort Turbuhaler, pulb inhalatorie 80 mcg/4,5 mcg, 160 mcg/4,5 mcg, 320 mcg/9 mcg/doză (DPI)	
	Airbufo Forspiro, pulb. Inhalatorie unidoză 160 mcg/4,5 mcg (DPI)	
	Duoresp Respimat, pulb. Inhalatorie 160 mcg/4,5 mcg, 320 mcg/9 mcg/doză (DPI)	

Tabel 9.7. Tripla terapie fixă folosită în formele severe de BPOC

DCI/ tip inhalator	*Denumire comercială/ formă farmaceutică/doză*	*Administrare/ Observații*
Beclometazonă + formoterol + glicopironiu	Trimbow, sol. de inhalat 87 mcg/5mcg/9mcg	Administrare de 2 ori/zi
DCI/tip inhalator: Formoterol + glicopironiu + budesonidă	Trixeo Aerosphere 5/9/160	2 puff-uri de 2 ori/zi

și apar devreme în cursul tratamentului, dispar în timp și pot duce la necesitatea întreruperii terapiei. Constau în diaree, greață, dureri abdominale, scădere în greutate, reducere a apetitului, tulburări de somn și cefalee. Se recomandă evitarea prescrierii Roflumilast pacienților subponderali și celor care suferă de depresie.

Antibioterapia. Unele antibiotice folosite profilactic au demonstrat un efect benefic la pacienții cu exacerbări în antecedente si bronșiectazii obiectivate prin computer tomografia (CT) de torace prin scăderea frecvenței acutizărilor. Este vorba de azitromicină 250 mg-zi sau 500 mg 3 x/săptămână, 3 luni și de eritromicină 500 mg 2x1/zi timp de 1 an. Alte antibiotice nu au arătat același beneficiu. Efectele adverse ale azitromicinei sunt reprezentate de incidența crecută a rezistenței bacteriene, creșterea QTc, tulburări de auz. De asemenea a fost demonstrat un beneficiu scăzut al acestei terapii la pacienții fumători.

Mucoliticele. Utilizarea mucoliticelor de tipul erdosteină, carbocisteină și N-acetilcisteină au arătat o reducere a numărului de exacerbări și o creștere modestă a calității vieții la pacienții care nu primesc corticosteroizi inhalatori.

Alte medicamente antiinflamatorii. Aflate în studii clinice de fază 3 se află mepolizumabul, un anticorp monoclonal anti-IL5 și benralizumabul, un anticorp orientat împotriva receptorului αIL5. Au fost demonstrate deja efecte de reducere a ratei exacerbărilor cu aceste terapii la pacienții cu numeroase exacerbări și nivel crescut al eozinofiliei în ciuda tratamentului bronhodilatator maximal. Nedocromilul (stabilizator de membrană mastocitară), inhibitorii de leukotriene și infliximabul (anti TNF α) nu au suficeinte dovezi pentru a fi folosite în tratamentul BPOC. Simvastatinul nu a demonstrat un efect al reducerii ratei de exacerbări la pacienții cu BPOC care nu aveau alte indicații de utilizare a acestei terapii. Vitamina D nu prezintă efect de reducere a exacerbărilor în BPOC și este indicată doar pacienților care prezintă un nivel scazut in plasma.

Alte terapii în BPOC stabil. Alfa 1 antitripsină intravenoasă este indicată pacienților cu deficit al acestei enzime și cu semne de degradare rapidă a funcției pulmonare chiar și după sevrajul fumatului. Principalul beneficiul al acestei terapii este repre-

zentat de scăderea ratei de progresie a emfizemului. Dezavantajul major al acestei terapii este reprezentat de disponibilitatea redusă.

Vasodilatatoarele (sildenafil/tandalafil) nu au fost demonstrate să aibă efecte benefice în tratamentul BPOC, astfel isi mentin indicatia doar in hipertensiunea pulmonara idiopatica. Terapia cu oxid nitric poate înrăutăți schimburile gazoase și este contraindicată.

Reabilitarea pulmonară reprezintă o intervenție cuprinzătoare, desfășurată încă din faza de evaluare și care include diverse terapii țintite de tipul exercițiilor fizice, educație și strategii personale de combatere a comportamentului nesănătos. Aceste strategii sunt concepute pentru a îmbunătăți starea fizică și psihică a pacientului cu BPOC. Reabilitarea pulmonară constă în (dar nu numai):

- Evaluare riguroasă a pacientului înainte de începerea programului pentru a afla așteptările sale, particularități ale stării de sănătate și prezența de comorbidități, statutul de fumător, capacitatea de efort, detalii legate de nutriție, starea psihologică precum și statutul social.
- Exerciții fizice pentru îmbunătățirea flexibilității sau a forței musculare.
- Creșterea nivelului de educație asupra bolii.
- Kinetoterapia respiratorie.
- Suportul nutrițional și psihosocial.

Fiecare plan de terapie din reabilitare trebuie sa fie individualizat. Se adresează pacienților din orice clasă de risc sau orice grad de severitate dar cu rezultate mai bune la cei cu simptomatologie severă și exacerbări multiple (clasa B,C D). Durează între 6-8 săptămâni. Poate fi desfășurat în spital sau în cadrul unor centre specializate. Studiile arată rezultate mai bune în cazul pacienților care efectuează reabilitare pulmonară supravegheată față de cei ce urmează un program la domiciliu. Este intervenția terapeutică cea mai eficientă în reducerea dispneei, a creșterii calității vieții și a capacității de efort la pacienții cu BPOC stabil. De asemenea, reabilitarea respiratorie reduce simptomatologia legată de anxietate și depresie.

Acest program poate fi inițiat în 3 momente:

a. În momentul diagnosticului.

b. După o exacerbare care a avut nevoie de spitalizare. Nu există dovezi care să demonstreze beneficiul inițierii reabilitării pulmonare din momentul internării. În schimb, dacă aceasta este inițiată la mai puțin de 2 săptămâni de la o spitalizare, poate reduce riscul de exacerbări ulterioare precum și reducerea mortalității.

c. Când simptomatologia pacientului se înrăutățește progresiv.

Oxigenoterapia la domiciliu. Oxigenoterapia de lungă durată > 16 h/zi, are un efect benefic de reducere a mortalității doar la pacienții cu hipoxemie de repaus severă. Este indicată la pacienții care au în repaus o presiune parțială a oxigenului (paO_2) < 55 mmHg sau o saturație periferică oxigenului ($satO_2$) < 88% sau celor cu paO_2 = 55-60 mmHg, dar care au asociată și hipertensiunea pulmonară, insuficiența cardiacă dreaptă sau policitemie (hematocrit > 55%). Necesitatea continuării oxigenoterapiei la domiciliu va fi evaluată la 3 luni prin gazometrie arterială sau pulsoximetrie.

Ventilația non invazivă. Are un efect necontestat în scăderea morbidității și mortalității la pacienții cu BPOC spitalizați pentru o exacerbare și care prezintă insuficiență respiratorie cu acidoză (pH < 7.35, $paCO_2$ > 45 mmHg). În cazul BPOC-ului stabil ventilația noninvazivă la domiciliu este recomandată pacienților hipercapniei diurne (PCO_2 > 52 mmHg) la 2-4 săptămâni după o exacerbare sau la cei ce asociat și un diagnostic de apnee în somn.

Terapii chirurgicale și intervenționale

Intervenția chirurgicală de reducere a volumului pulmonar: Aceasta se bazează pe rezecția de porțiuni pulmonare cu reducerea consecutivă a hiperinflației și creșterea eficacității musculaturii respiratorii. În consecință, crește VEMS și scade rata exacerbărilor. În cazul pacienților cu emfizem sever și capacitate fizică limitată chiar și după reabilitare, această intervenție a îmbunătățit și supraviețuirea, fără ca acest beneficiu să presiste și pentru pacienții cu un grad suficient al capacității fizice. Selectarea pacienților pentru această intervenție trebuie să fie riguroasă, ea putând să crească mortalitatea, efect demonstrat la pacienții cu emfizem sever și VEMS < 20% din prezis sau factor de transfer prin membrana alevolo-capilară (DLCO) < 20%.

Bulectomia este rezervată pacienților cu funcție pulmonară relativ păstrată, caz în care bulectomia a fost asociată cu un grad mai scăzut al dispneei, o îmbunătățire a funcției pulmonare suplimentare și o creștere a capacității de efort.

Intervenții bronhoscopice de reducere a hiperinflației în emfizemului sever. Se bazează pe principiul reducerii parenchimului pulmonar afectat cu scăderea volumului pulmonar și a hiperinflației prin metode endoscopice. Sunt lipsite de riscurile asociate intervențiilor chirurgicale clasice. Au fost asociate cu o îmbunătățire a VEMS, a capacității de efort și a funcției pulmonare la 6-12 luni post tratament. Constau în plasarea de valvă endobronșică (coil) sau ablație termică.

Transplantul pulmonar poate fi unilateral sau bilateral, cel din urmă fiind asociat cu rezultate mai bune în special la pacienții sub 60 de ani. Se recomandă pacienților cu BPOC sever care nu sunt candidați al tehnicilor chirurgicale sau intervenționale de reducere a parenchimului pulmonar, cu un index BODE > 7, VEMS < 15-20% din prezis, 3 sau mai multe exacerbări severe în ultimul an, o exacerbare severă cu insuficiență respiratorie hipercapnică sau hipertensiune pulmonară moderat spre severă. Complicațiile cele mai des întâlnite post transplant sunt bronșiolita oblieterantă, infecțiile oportuniste, boala limfopreoliferativă și rejecția acută.

Îngrijirile paleative la pacienții cu BPOC

BPOC reprezintă o boală cronică progresivă cu simptomatologie importantă. Scopul paliației este acela de a preveni sau ameliora suferința și a asigura o calitate a vieții cât mai ridicată pentru toți bolnavii și familiile lor. Adresează în principal simptomele de fatigabilitate, dispnee, depresie, anxietate și insomnie. Dispneea poate fi ameliorată prin administrarea de opioide, prin stimulare electrică neuromusculară, suplimentarea de oxigen (chiar și în cazul în care saturatia este 92%), și folosirea de ventilatoare externe. În cazul pacienților subponderali, o suplimentare nutrițională s-a dovedit a fi benefică pentru creșterea forței musculare și a calității vieții.

Algoritm de tratament în BPOC stabil

Tratamentul pacientului cu BPOC stabil se face ținând cont de: simptome, istoricul de exacerbări, prezența factorilor de risc și a comorbidităților. În funcție de severitatea simptomelor și numărul de exacerbări din ultimele 12 luni pacientul este încadrat întruna din cele 4 clase de risc: A, B, C sau D. Tratamentul va fi ajustat, prin escaladare sau descaladare, la evaluările ulterioare.

Strategii nonfarmacologice, ca și prim gest terapeutic se recomandă descurajarea fumatului și a expunerii la noxele din mediu. Se prezintă oportunitatea vaccinării. Se oferă sfaturi legate de un stil de viață sănătos cu precădere despre nutriție și exerciții fizice. Se transmit strategii de management individual al simptomatologiei și se pune în discuție înrolarea într-un program de reabilitare pulmonară. Schema teraputică în BPOC conține cu precădere dispozitive inhalatorii, iar modul de utilizare corect al acestora trebuie sa fie prezentat pacientului. Preocuparea clinicianului legată de utilizarea corectă a acestor dispozitive trebuie să existe la fiecare consult. Hipoxemia cronică de repaus trebuie să beneficieze de oxigenoterapie la domiciliu. Hipercapnia cronică severă și un istoric de spitalizare a unei exacerbări cu insuficiență respiratorie face pacientul un candidat pentru ventilația non invazivă de lung durată la domiciliu.

Tratamentul farmacologic – a. inițial. Tratamentul farmacologic trebuie să respecte cele mai recente recomandări ale ghidului GOLD (tabel 9.8)

Tabel 9.8. Clasificarea riscurilor de exacerbare în BPOC pe baza simptomatologiei – tratament

≥ 2 exacerbări sau ≥ 1 care a necesitat spitalizare	**GRUP C** BADLA	**GRUP D** BADLA sau BADLA + ACDLA* sau BADLA + CSI** *simptome importante CAT > 20 ** eo > 300
0 sau 1 exacerbări moderate care nu au necesitat spitalizare	**GRUP A** Bronhodilatator în monoterapie	**GRUP B** Bronhodilatator în monoterapie cu durată lungă de acțiune (BADLA SAU ACDLA)
	mMRC 0-1, CAT < 10	mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10

GRUP A. Se indică oricare clasă de bronhodilatatoare care pot fi atât cu durată scurtă cât și lungă de acțiune. Principalele criterii de alegere sunt disponibilitatea, costul și preferințele pacientului.

GRUP B. Nu există diferențe de beneficiu între clasele de bronhodilatatoare la această grupă de pacienți. Alegerea lui poate fi bazată pe percepția subiectivă de ameliorare a simptomatologiei. Dacă pacientul este foarte simptomatic se poate opta direct pentru o combinație între două bronhodilatatoare.

GRUP C. Se inițiază terapia cu anticolinergic cu durată lungă de acțiune.

GRUP D. În general, terapia poate să înceapă cu ACDLA, având un beneficiu atât pe simptomatologie cât și pe exacerbări. Se iau în calcul severitatea simptomelor, frecvența exacerbărilor și nivelul de eozinofile din sânge.

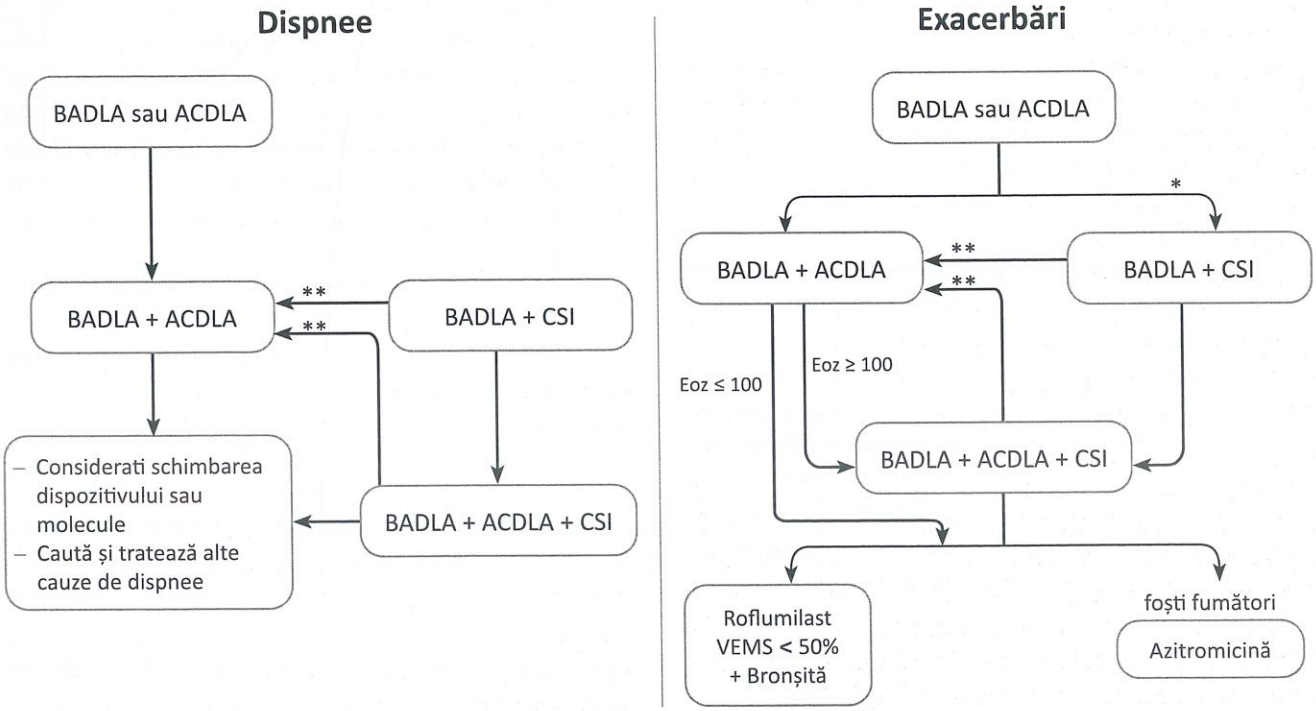
„Follow-up" tratamentului farmacologic

Dacă răspunsul inițial la tratament este corespunzător, acesta rămâne neschimbat. Dacă nu, căutăm acuza principală: dispneea sau exacerbările (dacă sunt ambele se urmează calea exacerbărilor) și urmărim algoritmul. Aceste recomandări nu mai țin cont de încadrarea ABCD GOLD, ci pornesc de la tratamentul pe care pacientul îl urmează la momentul consultului (fig. 9.6).

Monitorizarea pacienților cu BPOC este esențială. Se vor urmări VEMS, capacitatea de efort și saturația după cum urmează:

- VEMS va fi măsurat prin spirometrie anuală pentru a identifica din timp acei pacienți cu declin rapid ai funcției pulmonare. Se urmăresc și ceilalți parametri spirometrici și se va efectua DLCO.
- Capacitatea de efort se evaluează prin testul de mers de 6 minute.
- Nivelul de oxigenare va fi măsurat prin pulsoximetrie sau gazometrie arterială.

Simptomatologia trebuie să fie atent evaluată la fiecare consult și trebuie să cuprindă informații despre frecvența și caracteristicile tusei și sputei,



** Dacă eoz ≥ 300 sau eoz ≥ 100 + ≥ 2 exacerbări moderate / 1 spitalizare.*

*** Renunțarea la CSI sau înlocuirea lor dacă apar pneumonii, a fost indicat greșit de la început sau nu există răspuns favorabil.*

Fig.9.6. Tratamentul farmacologic în BPOC-UL stabil după evaluare

severitatea dispneei, gradul de fatigabilitate, capacitatea de efort și tulburările de somn. Se poate folosi chestionarul CAT.

Exacerbările trebuie evaluate din punct de vedere al frecvenței, severității și tipului lor (bateriene, virale etc.).

Se vor efectua ***examene imagistice pulmonare*** (radiografia de torace, CT torace) pentru excluderea altor diagnostice (pneumonia, insuficiența cardiacă, pneumtoracele etc.).

Se va ***reevalua statusul de fumător*** și se va reitera necesitatea sistării fumatului.

Se va urmări ***răspunsul terapeutic***, complianța pacientului la terapie, tehnica de inhalare și prezența efectelor adverse.

Se vor căuta și evalua ***comorbiditățile asociate*** BPOC.

Managementul exacerbărilor în BPOC. Exacerbarea se definește ca o agravare a simptomelor respiratorii, dincolo de variabilitatea zilnică caracteristică pacienților cu BPOC, ce necesită ajutarea terapiei sau medicație suplimentară. Cea mai frecventă acuză a pacienților în exacerbare este creșterea în severitate al dispneei, însă și o creștere a cantității de spută împreună cu înrăutățirea tusei sau a wheezing-ului poate avea aceeași semnificație. Pacienții trebuie să fie informați despre ce înseamnă o exacerbare și instruiți să o recunoască astfel încât să poată cere asistență medicală.

Exacerbarea reprezintă un eveniment important în evoluția naturală a BPOC-ului, având un impact negativ asupra stării de sănătate a pacientului, ratei de spitalizare și porgresiei bolii. Cel mai bun factor de predicție pentru o exacerbare viitoare este tocmai istoricul exacerbărilor anterioare. Cu cât are mai multe exacerbări în antecedente cu atât este mai predispus să facă altele în viitor. Mai mult decât atât exacerbările vor fi mai frecvente (timpul dintre ele mai scurt) și mai severe. Alți factori de predicție a apariției exacerbărilor sunt creșterea raportului dimensiune arteră pulmonară/aortă > 1, suprafață extinsă de emfizem sau îngroșarea pereților căilor respiratorii-evidențiate pe CT toracic și prezența bronșitei cronice. În fața unei exacerbări este important să excludem patologii asociate care intră în diagnosticul diferențial al BPOC.

În funcție de severitatea lor exacerbările se clasifică în exacerbări:

- ușoare – necesită suplimentarea medicației bronhodilatatoare de scurtă durată
- moderate – necesită bronhodiltatatoare cu durată scurtă de acțiune, corticosteroizi sistemici (per os sau injectabil) și/sau antibiotice
- severe – sunt exacerbări ce necesită prezentare în serviciul de urgențe sau chiar spitalizare. În general sunt exacerbările ce evoluează cu insuficiență respiratorie.

Factorii de risc pentru o exacerbare sunt reprezentați de:

- infecțiile respiratorii virale sau bacteriene
- expunerea la poluarea atmosferică
- un nivel deficient al vitaminei D este asociat cu o creștere a riscului de exacerbări și se recomandă a fi evaluat nivelul vitaminei la pacienții spitalizați. Se suplimentează dieta cu vitamina D exogenă la un nivel de < 10 ng/ml sau < 25 ng/ml
- exacerbări trecute (istoricul de exacerbări)
- obstrucția severă
- bronșiectaziile suprainfectate
- comorbiditățile – decompensările cardiovasculare, patologia psihiatrică, boala de reflux, diabetul zaharat, SASO, disfuncții ale musculaturii scheletice
- aderența slabă la tratament.

Se impune spitalizarea pacientului în prezența:

- simptomatologiei severe
- agravarea bruscă a dispneei de repaus
- frecvență respiratorie crescută
- prezența insuficienței respiratorii: acute sau cronice acutizate
- confuzie
- somnolență
- eșec al terapiei inițiale
- prezența de comorbidități severe (insuficiența cardiacă, aritmia nou instalată)
- imposibilitate de a urma tratamentul la domiciliu.

Se recomandă distribuirea pacienților spitalizați în următoarele categorii:

- fără insuficiență respiratorie: frecvență respiratorie între 20-30 respirații/minut, fără utilizarea musculaturii accesorii, fără schimbări de conștiență,

hipoxemie care răspunde la oxigenoterpie pe mască Venturi 25-30% FiO_2, fără creştere $PaCO_2$

- cu insuficienţă respiratorie neamenințătoare de viaţă: frecvenţă respiratorie > 30 respiraţii/minut, utilizarea musculaturii accesorii, fără alterarea stării de conştienţă, hipoxemia care răspunde la oxigenoterapie pe mască Venturi 24-35% FiO_2, hipercapnie cu $PaCO_2$ crescut faţă de nivelul de bază sunt cu valori între 50-60 mmHg.
- cu insuficienţă respiratorie amenințătoare de viaţă: frecvenţă respiratorie > 30/minut, utilizarea musculaturii accesorii, schimbări acute ale stării de conştienţă, hipoxemie care nu răspunde la mască Venturi FiO_2 > 40%, hipercapnie cu $PaCO_2$ mai mare decât nivelul de bază sau valori > 60 mmHg sau acidoză cu ph ≤ 7.25.

Principii de tratament

Această categorizare este necesară pentru a a stabili locul în care se acordă tratamentului, pe o sectie obişnuită (primele două categorii), pe o secţie de terapie intesivă).

Bronhodilatatoare cu durata scurtă de acţiune administrate pe nebulizator sunt de prima opţiune. Se pot administra şi în combinaţie sau nu cu anticolinergice cu durată scurtă de acţiune sunt recomandate ca şi primă intervenţie. Se preferă administrarea preparatelor MDI şi nebulizate. Sub formă de MDI se pot administra 2-3 prize câte 1-2 puff-uri la interval de 15-20 de minute şi după aceea în funcţie de răspunsul la tratament. Tratamentul de fond cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acţiune se recomandă a fi continuat şi se va reverifica tehnica de administrare a pacientului, aceasta putând fi cauza exacerbării. Metilxantinele intravenoase nu sunt recomandate din cauza efectelor adverse frecvente.

Corticosteroizii orali ajută la îmbunătăţirea funcţiei pulmonare (VEMS), a oxigenării şi reduc durata de spitalizare. Sunt recomandate cure de 5-7 zile cu 40-60 mg de prednison sistemic (per os sau intravenos) sau doze echivalente din ceilalţi corticosteroizi.

Antibioterapia se adresează pacienţilor care prezintă 3 din simptomele cardinale: dispnee, creşterea a cantităţii sputei, purulenţa sputei SAU 2 dintre aceste simptome din care unul este obligatoriu purulenţa sputei SAU necesită ventilaţie mecanică. Antibioticele preferate sunt aminopenicilină cu acid clavulanic, un macrolid sau o tetraciclină si trebuie sa dureze între 5 şi 7 zile. O ameliorare a dispneei şi a purulenţei sputei reprezintă indicatori de succes terapeutic. Pacienţilor cu exacerbări multiple, cu obstrucţie severă sau cu exacerbări ce au necesitat ventilaţie invazivă se recomandă recoltarea de spută sau prin aspiraţie bronhoscopică în vederea efectuării culturilor bacteriene. Se ridică suspiciunea infecţiei cu Pseudomonas aeruginosa la acei pacienti cu bronsiectazii obiectivate CT. Klebsiella reprezinta un alt agent frecvent intalnit la pacientii cu BPOC.

Reechilibrarea hidroelectrolitică trebuie să fie ghidată de recoltare seriata de ionogramă având în vedere că la aceşti pacienţi administrarea de diuretic de ansă, corticoizi sistemici şi bronhodilatatoare pot avea un impact semnificativ al potasiului şi sodiului. Se va asigura profilaxia trombozelor venoase profunde şi implicit a trombembolismului pulmonar cu heparină sau heparină cu greutate moleculară mică în doză profilactică. Se va asigura suportul nutriţional adecvat având în vedere posibile dezechilibre ale metabolismului glucidic, atât premanifeste, cât şi iatrogene – induse medicamentos.

Se recomandă o administrare atentă a *oxigenoterapiei*, atât din punct de vedere al interfeţei şi fluxului, cat şi monitorizarea în dinamică prin gazometrie arterială. O insuficienţă respiratorie acută tip 1 (paO_2 < 60 mmHg, $paCO_2$ ≤ 45 mmHg) la prezentare poate deveni o insuficienţă respiratorie tip 2 (paO_2 < 60 mmHg, $paCO_2$ > 45 mmHg) prin administrare necontrolată de oxigen. Astfel ţinta saturaţiei periferice în oxigen este de 88-92%. Se vor recolta gazometrii arteriale seriate pentru monitorizarea pH-ului şi concentraţia $paCO_2$. Masca de oxigen Venturi administrează nivele precise şi controlabile de oxigen în comparaţie cu canula nazală. High Flow Nasal Canula (HFNC) este un dispozitiv de administrare a oxigenului încălzit şi umidificat prin canula nazală. Se pretează la pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută hipoxemică fiind o alternativă la modurile clasice de administrare a oxigenului.

Ventilația noninvazivă se recomandă în prezența acidozei respiratorii: pH < 7.35, $paCO_2$ > 45 mmHg, dispnee severă cu semne de epuizare musculară: efort crescut respirator, mișcare abdominală paradoxală, utilizarea musculaturii accesorii, îngustarea spațiilor intercostale, hipoxemie persistentă ce persistă la 2 ore după administrarea terapiei farmacologice și oxigenoterapiei adecvate.

Această intervenție îmbunătățește oxigenarea, ameliorează pH și scade pCO_2, scade frecvența respiratorie și efortul respirator, scade severitatea dispneei și este lipsită de efectele adverse severe a ventilației mecanice invazive. În același timp reduce mortalitate și necesitatea intubației. Poate fi întreruptă direct după ce pacientul reușește să își susțină respirația eficientă după 4 ore în lipsa ventilatorului, fără fenomene de sevraj.

Ventilația mecanică invazivă, ca și opțiune terapeutică, rămâne ultima, având în vedere complicațiile și riscurile de deces la pacientul cu BPOC. Ca și indicații menționăm următoarele: pacientul nu tolerează ventilația noninvazivă sau este ineficientă din punct de vedere al gazelor sangvine în evolutie; stare post stop cardio-respirator; stare de constiență alterată sau agitație psihomotorie care nu răspunde la sedare; risc mare de aspirație sau vărsături persistente; secreții abundente în căile aeriene/ reflex de tuse ineficient; instabilitate hemodinamică fără răspuns la reechilibrare volemică sau substanțe vasoactive; aritmii ventriculare sau supraventriculare severe; hipoxemie amenințătoare de viață la pacienți care nu tolerează VNI. Morbiditatea, durata spitalizării și mortalitatea sunt semnificativ mai mari în cazul folosirii VM în comparație cu utilizarea VNI.

Decizia externării după o exacerbare acută depinde de foarte mulți factori precum cauza și severitatea exacerbării, impactul asupra întregului organism și timpul de tratament urmat pentru aceasta. Factorii de prognostic negativi sunt reprezentați de vârstă, prezența acidozei respiratorii la internare, necesitatea suportului ventilator și prezența comorbidităților inclusiv cea a depresiei și anxietății.

După externare, se recomandă ca pacientul să fie chemat la consult după o lună. Se va evalua răspunsul la terapie și necesitatea continuării oxigenoterapiei la domiciliu. Acest lucru poate scădea riscul de exacerbări viitoare și nevoia de spitalizare. Următorul consult se programează la 3 luni distanță de externare și trebuie să cuprindă informații despre noul statut al bolii post exacerbare. Se ia în calcul simptomatologia pacientului, se măsoară funcția pulmonară prin spirometrie, se recoltează gazometrie arterială în vedere prescrierii oxigenoterapiei la domiciliu pe termen lung iar la pacienții cu exacerbări multiple și severe în antecedente, poate fi recomandată un CT toracic pentru evaluarea bronșiectaziilor și a emfizemului.

Complicațiile BPOC

Exacerbările. Cea mai frecventă complicație a BPOC este reprezentată de exacerbarea acută discutată în capitolul anterior.

Pneumotoracele. BPOC reprezintă prima cauză de pneumotorace nontraumatic. Apariția pneumotoracelui poate declanșa o exacerbare acută prin spargerea unei bule sau poate fi o consecință a unei exacerbări prin hiperinflație sau ventilație mecanică. Deoarece această reprezintă un diagnostic amenințător de viață dar în același timp poate fi eficient tratat, se recomandă ridicarea suspiciunii de pneumotorace la orice pacient care acuză accentuarea dispneei. Se va evalua clinic absența zgomotelor pulmonare la ascultație și va fi confirmat prin metode imagistice. Tratamentul de urgență constă în toracocenteză cu aspirație în spațiul 2 intercostal pe linia medioclaviculară iar cel definitiv este de plasare a tubului de toracostomie.

Cordul pulmonar cronic. Hipoxemia cronică, distrucția parenchimului pulmonar, hiperinflamația și creșterea vâscozității sanguine duc în timp la hipertensiune pulmonară cronică. Consecințele instalării hipertensiunii pulmonare pe termen lung sunt insuficiența ventriculară dreaptă și a instalarea cordului pulmonar cronic. Pacientul va prezenta distensie venoasă, edeme periferice și hipertrofie cu dilatare a ventriculului drept. Poate fi obiectivat prin ecocardiografie simplă și Doppler. Se gestionează prin administrarea de oxigen suplimentar pentru diminuarea hipoxemiei, diuretic pentru optimizarea volemiei, flebotomii dacă hematocritul presistă peste 55% sau anticoagulante pentru profilaxia

trombozelor. Diagnosticul de cord pulmonar cronic scade supraviețuirea iar o presiune din artera pulmonară peste 25 de mm reduce supraviețuirea la 5 ani la 50%.

Aritmii supraventriculare. Sunt o complicație frecventă la pacientul cu BPOC. Se datorează distensiei atriului drept, tonusului simpatic ridicat, prezenței hipoxemiei cronice și a în anumite cazuri a tratamentului. Este manageriată în același mod ca la pacienții fără BPOC.

BPOC și comorbidități

Bronhopneumopatia cronica obstructiva coexistă de cele mai mult ori cu o gamă largă de comorbidități. O parte dintre acestea pot fi independente de BPOC, în vreme ce altele pot fi cauzal legate. Importanța lor rezidua în faptul că se influențează reciproc și au un impact negativ asupra prognosticului.

Managementul BPOC trebuie sa cuprindă și identificarea și tratamentul comorbidităților. Atunci când ele există, vor fi tratate în mod standard indiferent de prezența BPOC. Când se ajunge în situația unui plan terapeutic bogat și elaborat, atenția trebuie să fie îndreptată spre a asigura o simplitate și a minimiza polimedicația.

Printre cele mai frecvente comorbidități ale pacientului cu BPOC se numără:

- bolile cardiovasculare: hipertensiune arterială, cardiopatia ischemică cronică, insuficiența cardiacă, aritmii, boala vasculară periferică
- osteoporoza
- depresia și anxietatea
- cancerul pulmonar
- boala de reflux gastroesofagiană
- bronșiectaziile
- sindromul de apnee în somn.

Evoluție și prognostic

BPOC este o consecință a creșterii ratei disfuncției pulmonare. Adulții nefumători au o rată de declinului VEMS de 30 ml/an datorată îmbătrânirii parenchimului și pierderea reculului elastic. Pacienții cu BPOC au o rată a declinului de 45-69 ml/an în medie. În prima fază, acest declin rapid este asimptomatic și foarte greu de recunoscut atât de pacient cât și de clinician. Bronșita cronică poate fi omisă, simptomele fiind atribuite „normalității tusei de fumător". În timp, pacienții ajung să își limiteze activitatea fizică pentru a evita apariția dispneei. Momentul în care dispneea devine aparentă la eforturi de intensitate mică, corespunde cu momentul prezentării la medic. Un alt mod de prezentare este cazul apariției unui episod acut de bronhospasm cu dispnee brusc accentuată cu semnificație de exacerbare. Rata declinului funcției pulmonare poate fi încetinită prin sevrajul fumatului în special în formele incipiente de boală. Inflamația pulmonară se autoîntreține și nu mai poate fi oprită nici prin stopare fumatului dacă forma de boală în care se încadrează pacientul de la început este una avansată.

BPOC rămâne o cauză importantă de mortalitate la nivel global. În 2011, în SUA, BPOC a reprezentat a treia cauză de deces. Variabilitatea mortalității este mare între diferitele zone geografice. VEMS a fost folosit în trecut pentru evaluarea prognosticului și riscului de deces. Între timp au fost descoperiți mai mulți factori de prognostic și a fost creat indexul BODE (tabel 9.9).

Tabel 9.9. Indicele BODE

Variabile	Punctaj			
	1	2	3	4
VEMS	> 65	50-64	36-49	< 35
Distanța de mers în 6 minute (m)	> 350	250-349	150-249	< 150
Scala de dispnee mMRC	0-1	2	3	4
IMC	> 21	< 21		

mMRC = Modified British Medical ResearCoun

Supraviețuirea la 4 ani bazată pe sumarea punctelor din indexul BODE

- 0-2 puncte = 80 %
- 3-4 puncte = 67%
- 5-6 puncte = 57%
- 7-10 puncte =18%.

Alți factori care influențează negativ mortalitatea sunt:

- continuarea fumatului
- declinul rapid al funcției pulmonare
- hipertensiunea pulmonară
- prezența bronșiectaziilor
- capacitatea de efort limitată
- statusul socio economic scăzut.

BIBLIOGRAFIE

1. Abraham M, Alramadhan S, Iniguez C, et al. A systematic review of maternal smoking during pregnancy and fetal measurements with meta-analysis. PLoS One. 2017 Feb 23;12(2):e0170946. doi: 10.1371/journal.pone.0170946. PMID: 28231292; PMCID: PMC5322900.)

2. Zhou S, Rosenthal DG, Sherman S, et al. Physical, behavioral, and cognitive effects of prenatal tobacco and postnatal secondhand smoke exposure. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2014;44(8):219-241. doi:10.1016/j.cppeds.2014.03.007

3. Akiyama Y, Sherwood N. Systematic review of biomarker findings from clinical studies of electronic cigarettes and heated tobacco products. Toxicol Rep. 2021 Jan 27;8:282-294. doi: 10.1016/j.toxrep.2021.01.014. PMID: 33552927; PMCID: PMC7850959.

4. Vestbo, J. COPD. Clinics in Chest Medicine, 2014; 35(1), 1-6. doi:10.1016/j.ccm.2013.10.010

5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD 2021 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. [online] Available at: <http://goldcopd.org/gold-2021-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> [Accessed 20 January 2021]

6. Han MK, Dransfield MT, Martinez FJ. Chronic obstructive pulmonary disease: definition, clinical manifestations, diagnosis and staging. Accesed from on https://www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-definition-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging

7. Elliot M, Nava S, Schonhofner B. Non invasive ventilation and weaning: principles and practice. Second edition. CRC PRESS. Taylor and Francis Group, Boca Raton London New York, 2019; 50-53

8. Galesanu RG, Bernard S, Marquis K, et al. Obesity in chronic obstructive pulmonary disease: is fatter really better?. Can Respir J. 2014;21(5):297-301. doi:10.1155/2014/181074

9. Feller-Kopman DJ, Schwartzstein RM, Mechanisms, causes, and effects of hypercapnia Accessed from: https://www.uptodate.com/contents/mechanisms-causes-and-effects-of-hypercapnia?source=history_widget on 21.12.2020

10

CORDUL PULMONAR CRONIC

Bianca Gergely Domokoș Hâncu

Definiție. Cordul pulmonar cronic este definit ca mărirea de volum a ventriculului drept (VD) și afectarea funcției acestuia, care apare ca urmare a unei boli pulmonare primare preexistente. Definiția propusă de OMS (Organizația Mondială a Sănătății): cordul pulmonar cronic înseamnă hipertrofia și dilatarea ventriculului drept consecutive bolilor care afectează funcția și/sau structura plămânului, cu excepția cazurilor în care afectarea pulmonară este rezultatul bolilor care interesează primar cordul stâng sau a bolilor cardiace congenitale (fig. 10.1).

Cordul pulmonar acut, presupune dilatarea acută a VD (care prezintă un perete subțire) secundară cel mai frecvent, trombembolismului pulmonar masiv și mai rar secundar sindromului de detresă respiratorie acută.

Epidemiologie. Potrivit estimărilor OMS, 65 de milioane de persoane au o boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) formă moderată până la severă. Peste 3 milioane de oameni au decedat datorită BPOC în anul 2005, ceea ce reprezintă 5% din totalul deceselor la nivel global. Majoritatea informațiilor disponibile privind prevalența, morbiditatea și mortalitatea BPOC, provin din țări cu venituri ridicate. Chiar și în aceste țări, datele epidemiologice exacte privind BPOC sunt dificil de colectat. Este cunoscut

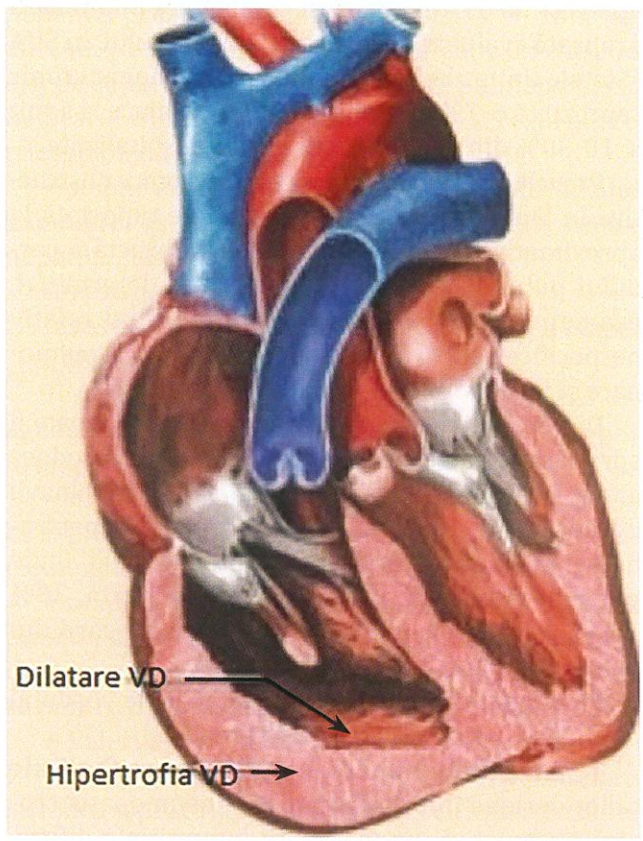


Fig.10.1. Imagine schematică a cordului pulmonar cronic

faptul că, aproape 90% din decesele cauzate de BPOC au loc în țările cu venituri mici și medii.

Incidența BPOC a fost mai frecventă în rândul sexului masculin în trecut, dar, datorită consumului crescut de tutun în rândul sexului feminin din țările cu venituri ridicate și a riscului mai mare de expunere la poluarea aerului interior (combustibilul din biomasă utilizat pentru gătit și încălzire) în țările cu venituri mici, boala afectează acum bărbații și femeile aproximativ în mod egal.

În 2002, BPOC a fost a cincea cauză principală de deces. Se preconizează că numărul total de decese cauzate de BPOC va crește cu peste 30 % în următorii 10 ani, cu excepția cazului în care se iau măsuri urgente pentru a reduce factorii de risc subiacenți, în special, consumul de tutun. Estimările arată că, BPOC va deveni în 2030 a treia cauză de deces la nivel mondial.

OMS estimează că 14% din pacienții cu BPOC au hipertensiune pulmonară secundară și disfuncția VD apare la 66 % din pacienții cu afectare pulmonară avansată evaluate în vederea transplantului. În SUA (Statele Unite ale Americii), cordul pulmonar cronic reprezintă 6-7% din totalul bolilor cardiace la adult și 10-30% din insuficiențele cardiace spitalizate.

Prevalența bronhopneumopatiei cronice obstructive în Statele Unite ale Americii este raportată la aproximativ 15 milioane, prevalența exactă a cordului pulmonar cronic este dificil de determinat, examenul clinic și testele de rutină fiind relativ nespecifice pentru detectarea hipertensiunii pulmonare și a disfuncției ventriculare drepte.

Dimensiunea aproximativă a problemei, poate fi apreciată pe datele necroptice. În SUA, BPOC produce anual 70 000 de decese și circa 40% din bolnavii decedați prin BPOC au semne de HVD (hipertrofia ventriculului drept). Mai mult, în Anglia, unde prevalența bolilor pulmonare este ridicată, 30% din insuficiențele cardiace se datorează cordului pulmonar cronic [1, 2].

Etiologie. Cauzele care duc la apariția cordului pulmonar cronic sunt reprezentate de:

1. Boli parenchimatoase pulmonare/boli ale căilor aeriene inferioare: bronhopneumopatia cronică obstructivă, pneumopatii interstițiale difuze, bronșiectaziile, fibroza chistică.

2. Boli pulmonare vasculare: embolii pulmonare recurente, hipertensiunea pulmonară primitivă, vasculitele pulmonare (sindromul Churg-Strauss, granulomatoza Wegener, poliangiita microscopică), siclemia.

3. Ventilație mecanică inadecvată – în sindromul de apnee în somn, cifoscolioză, boli neuromusculare (miastenia gravis, scleroza lateral amiotrofică, distrofia musculară), obezitatea morbidă [3].

Fiziopatologie. Morfopatologie. Inflamația cronică și hipoxia alveolară, pierderea capilarelor pulmonare din emfizemul pulmonar, și posibila injurie datorată hiperinflației, contribuie la dezvoltarea hipertensiunii pulmonare din bronhopneumopatia cronică obstructivă.

Studiile de morfopatologie, au concluzionat că, remodelarea arterială care apare la acești pacienți, împreună cu reducerea numărului de vase din cauza emfizemului pulmonar și tromboza pulmonară, contribuie la apariția hipertensiunii pulmonare cronice la pacienții cu BPOC.

Studiile postmortem au arătat că, apare o muscularizare a arterelor pulmonare, care se poate extinde spre periferie, la vasele nonmuscularizate. Îngroșarea mediei și a intimei sunt modificări comune în BPOC (fig. 10.2) dar, leziuni complexe plexiforme nu au fost descrise. În plus, procese inflamatorii au fost evidențiate în vasele pulmonare și în teritoriul distal la acești pacienți, dar și la fumătorii fără hipertensiune pulmonară [4].

Astfel mecanismele prin care apare hipertensiunea pulmonară la pacienții cu boală pulmonară și secundar, afectarea VD sunt:

- Vasoconstricția pulmonară hipoxică
- Reducerea anatomică a patului vascular pulmonar
- Obstrucția vaselor pulmonare importante
- Remodelarea vasculară pulmonară
- Inflamația cronică [1]

Diagnosticul pozitiv se bazează pe coroborarea datelor din tabloul clinic, examenul fizic și investigațiile paraclinice.

Tabloul clinic

Tabloul clinic al pacientului cu CPC (cord pulmonar cronic) este nespecific. Sunt prezente simptome

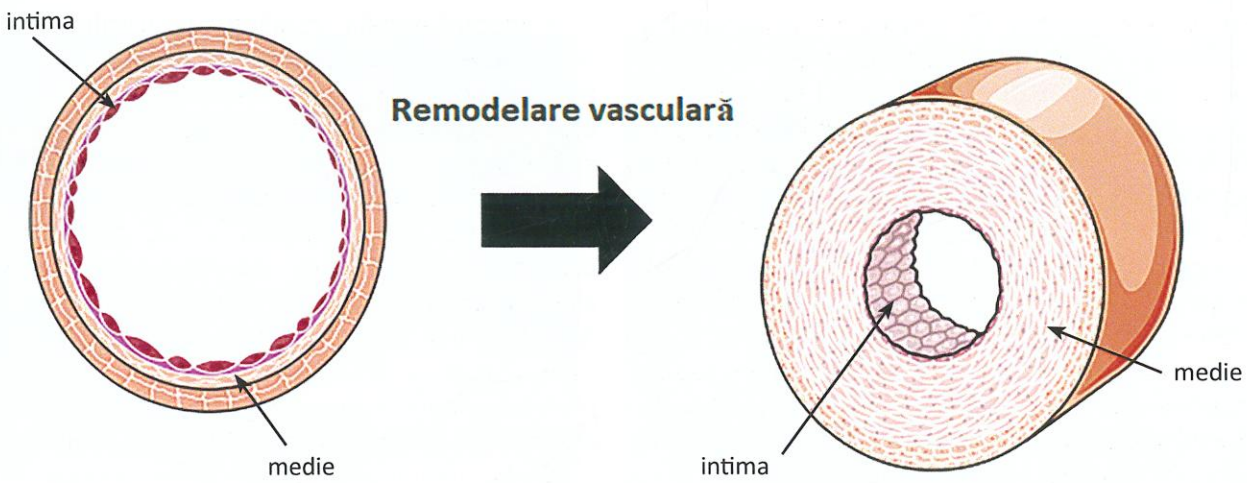


Fig.10.2. Remodelarea vasculară (îngroşarea mediei şi a intimei)

şi semne ale bolii subiacente responsabile, secundare hipertensiunii pulmonare dar şi supraîncărcării cordului drept şi eventual a insuficienţei cardiace drepte.

Simptomatologia pacientului depinde de afecţiunea pulmonară primară, dar de regulă aceştia se prezintă la medic pentru dispnee progresivă de efort, tuse productivă/neproductivă, spută hemoptoică/hemoptizii, fatigabilitate şi febră, frisoane, care pot să sugereze o suprainfectare bacteriană la pacienţii cu BPOC, fibroză chistică sau bronşiectazii [3].

Examenul fizic

La examenul fizic se pot evidenţia:

- tahipnee, cianoză, hipocratism digital
- creşterea diametrului toracic, efort respirator cu retracţia peretelui toracic, distensia venelor jugulare
- pulsaţie sistolică a VD reacţionat, ficat cu pulsaţie sistolică
- auscultaţia pulmonară decelează informaţii importante despre patologia pulmonară preexistentă:
  - raluri bronşice în BPOC acutizat;
  - raluri crepitante bazal bilateral în cazul bolilor interstiţiale difuze;
  - raluri crepitante localizate într-o pneumonie peribronşiectatică;
  - raluri bronşice diseminate în fibroza chistică [1,3].
- auscultaţia cordului relevă – dedublarea zgomotului II cu accentuarea celei de-a doua componente, prezenţa zgomotului 3 sau 4; în zona de auscultaţie pulmonară se poate percepe un click de ejecţie cu suflu sistolic de regurgitare pulmonară; iar în focarul tricuspidian - suflu sistolic de regurgitare tricuspidiană (funcţional).
- semne de insuficienţă cardiacă dreaptă: edeme gambiere, ascită, anasarcă, hepatomegalie, reflux hepatojugular, turgescenţa jugularelor.

Investigaţiile paraclinice

Investigaţiile paraclinice în CPC se fac în 2 etape.

a) Explorările iniţiale includ:

Teste de laborator de rutină şi teste pentru diagnosticul etiologic şi al complicaţiilor CPC. Se pot urmări:

- modificările hemoleucogramei, hematocritului, ca expresie a bolii pulmonare cronice şi totodată ca element de agravare a hipertensiunii pulmonare
- analize pentru diagnosticul etiologic al bolii pulmonare (nivelul alfa-1 antitripsinei, nivelul anticorpilor antinucleari pentru bolile de colagen, testare pentru diagnosticul unor anomalii de coagulare)
- Valorile peptidelor natriuretice - cresterea pro-BNP se corelează cu creşterea presiunii pulmonare sistolice şi poate identifica bolnavii cu hipertensiune pulmonară subclinică. Peptidele natriuretice sunt, de asemenea, markeri prognostici pentru disfuncţia

ventriculară dreaptă. Eliberarea lor se datorează întinderii miocardice de la supraîncărcarea presiunii ventriculare drepte [5]

• pentru diagnosticul BPOC se va efectua spirometrie și pentru diagnosticul severității se va efectua evaluarea combinată conform ghidului GOLD 2021 [6]

• electrocardiograma (EKG) este utilă pentru diagnosticul CPC: hipertrofia VD și mărirea de volum a AD (atriului drept), deviația axială dreaptă, raportul undelor R/S > 1 in V5,V6 pe EKG; P pulmonar, BRD (bloc de ramură drept), unde T negative în derivațiile precordiale drepte. Datorită hiperinflației pulmonare voltajul QRS poate fi scăzut, tahiaritmiile fiind frecvent întâlnite la acești bolnavi.

• radiografia toracică convențională pune în evidență modificările bolii pulmonare subiacente și cele de CPC (mărire de volum a VD, dilatarea arterei pulmonare; amputarea ramurilor arterei pulmonare). În cazul extinderii semnificative a VD, silueta cardiacă de pe o radiografie toracică va avea un aspect globular. Pierderea spațiului aerian retrosternal pe o proiecție laterală indică, de asemenea, extinderea VD. Deplasarea spre dreapta a siluetei cardiace, cu mult dincolo de coloana vertebrală, reprezintă aproape întotdeauna extinderea VD (alterativ fiind un atrium stâng gigant). Cu hipertensiune pulmonară (HTP) coexistentă, artera pulmonară principală va fi dilatată și ramurile distale pot avea un aspect amputat. Redistribuirea vasculară pulmonară, creșterea marcajelor interstițiale și liniile Kerley sunt semne ale hipertensiunii venoase pulmonare, dovezi care adesea se diminuează pe măsură ce boala obstructivă vasculară pulmonară progresează, iar semnele de insuficiență cardiacă dreaptă le domină pe cele ale insuficienței cardiace stângi în prezența insuficienței biventriculare cronice. Efuziunea pleurală este frecventă în prezența insuficientei cardiace severe, în special atunci când presiunile venoase pulmonare și sistemice sunt crescute [7]

• gazometria arterială definește boala pulmonară intrinsecă; la pacienții cu BPOC în stadiu avansat, cu insuficiență respiratorie tip I se va evidenția prezența hipoxemiei, iar la cei cu insuficiență respiratorie tip II se va evidenția prezența hipoxemiei și hipercapniei ± prezența acidozei respiratorii.

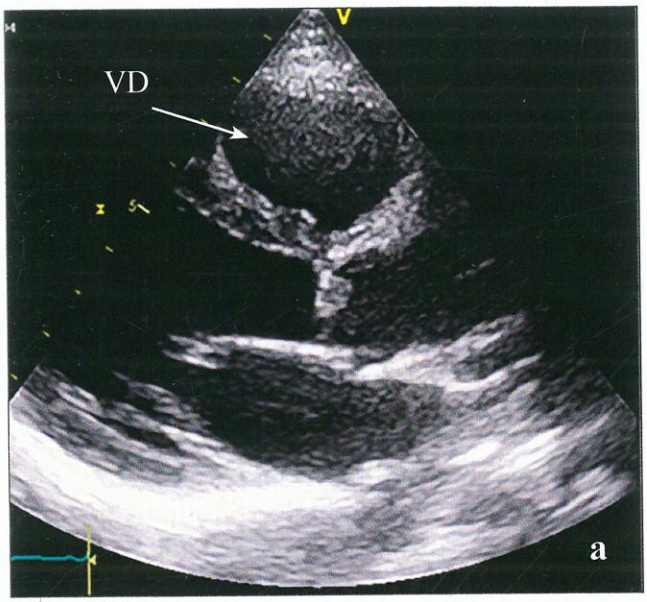
• ecocardiografia – rămâne cel mai utilizat instrument non-invaziv de diagnostic pentru evaluarea hipertensiunii arteriale pulmonare. Indicațiile pentru ecocardiografie la pacienții cu boli pulmonare includ suspiciunea clinică, hipertensiunea pulmonară semnificativă sau evaluarea insuficienței cardiace concomitente. Cu toate acestea, acuratețea ecocardiografiei la pacienții cu boli respiratorii avansate este scăzută. Ecocardiografia ne oferă date despre dimensiunea, structura și funcția VD, volumele cavităților inimii drepte, determină indirect valoarea presiunii arteriale pulmonare (PAP) de obicei prin măsurarea regurgitării tricuspidiene, a presiunii diastolice, a presiunii medii și aprecierea rezistențelor pulmonare; evaluarea concomitentă a inimii stângi; demonstrarea ecografică a prezenței lichidului pericardic și a măririi în dimensiuni a atriului drept, sunt indicatori predictivi ai mortalității în HTP și își păstrează semnificația la bolnavii cu CPC. Imagine ecografică la un pacient cu cord pulmonar cronic (fig. 10.3 a,b,c,d,e) [1,3,6].

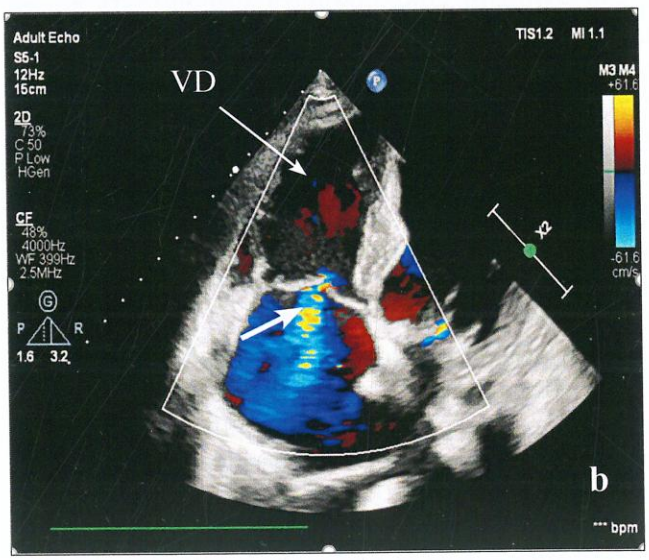
Alte explorări care se pot efectua într-o etapă ulterioară sunt:

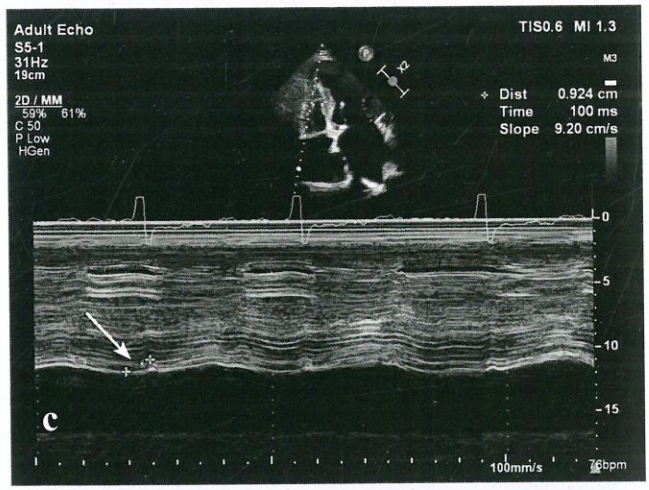
• scintigrafia de ventilație/perfuzie pentru diagnosticul trombembolismului pulmonar

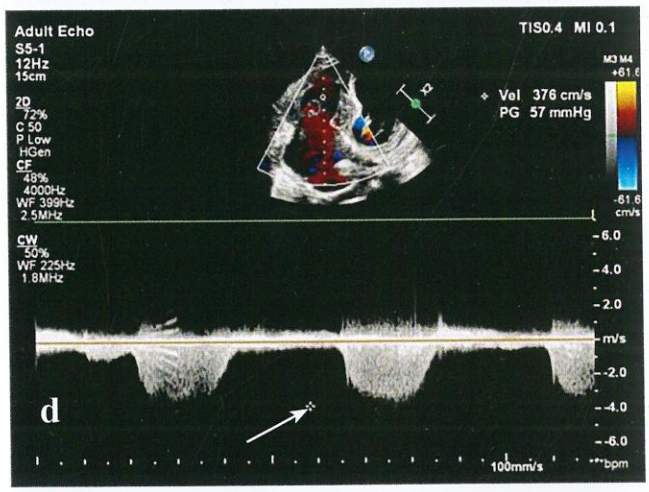
• computer tomografia toracică (cu rezoluție înaltă) similar cu RMN (rezonanța magnetică nucleară) cardiacă și ecocardiografia tridimensională, tomografia computerizată multidetector oferă informații volumetrice despre dimensiunea și funcția VD [8,9] Rezoluția spațială ridicată a tomografiei computerizate îmbunătățite cu contrast, combinată cu secvența sa de scanare rapidă, o face o modalitate atrăgătoare pentru evaluarea VD. Limitările în tomografia computerizată includ necesitatea de a administra bolus potențial nefrotoxic iodinat (material de contrast) și nevoia de radiații ionizante, care este o problemă pentru populațiile de pacienți radiosensibili, inclusiv copii, și pentru studii de supraveghere în serie. Deși pacientul trebuie să fie capabil să se întindă și să isi țină respirația, procesul de scanare are loc pe o perioadă mai scurtă în comparație cu RMN cardiac.

• rezonanța magnetică – RMN cardiac oferă imagistică 3-dimensională, tomografică a întregii inimi și a devenit standardul de aur pentru măsurarea









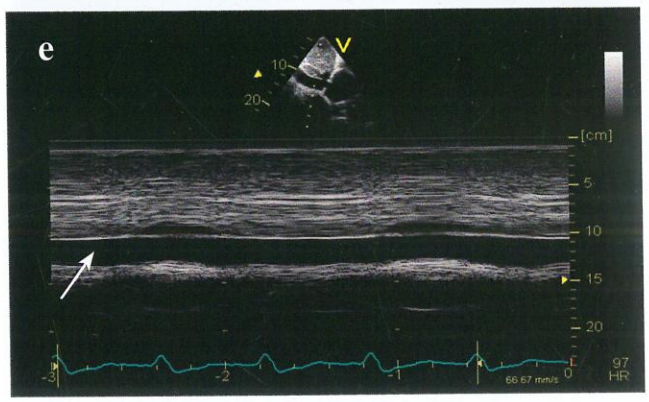


Fig.10.3. a) Secțiune parasternală ax lung. Ventriculul drept mărit în dimensiuni (sageata); ***b)*** Secțiune apicală, patru camere, Doppler Color la nivelul valvei tricuspidiene, cu evidențierea jetului de regurgitare tricuspidiană severă (sageata îngroșată); ***c)*** Secțiune apicală, patru camere, Mod M la nivelul valvei tricuspidiene – evaluarea excursiunii sistolice a valvei anterioare tricuspidiene (TAPSE-sageata) diminuată (9,5 mm), ceea ce semnifică o funcție sistolică depreciată a VD; ***d)*** Sectiune apicală, patru camere, Doppler continuu transvalvular tricuspidian, cu evidențierea unui gradient presional transvalvular de 57 mmHg (sageata – corespunde unei hipertensiuni pulmonare severe); ***e)*** Imagine din subcostal, Mod M la nivelul venei cave inferioare (VCI) – dilatată și fără colaps inspiratory (sageata), semnificând presiuni crescute la nivelul atriului drept

cantitativă neinvazivă a volumului VD, masă, și FE (fracție de ejecție), inclusiv la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică (fig. 10.4). Metoda de injectare cu contrast de gadolinium, poate identifica zonele de fibroză a VD, deși având în vedere peretele mai subțire al acestuia, acest lucru poate fi mai provocator în comparație cu utilizarea acestuia pentru cuantificarea fibrozei VS (ventriculului stâng). Imagistica dinamică în timp real în timpul inspirației profunde și a expirului a fost dezvoltată pentru a detecta modificările volumului VD și aplatizarea septală interventriculară intermitentă [7].

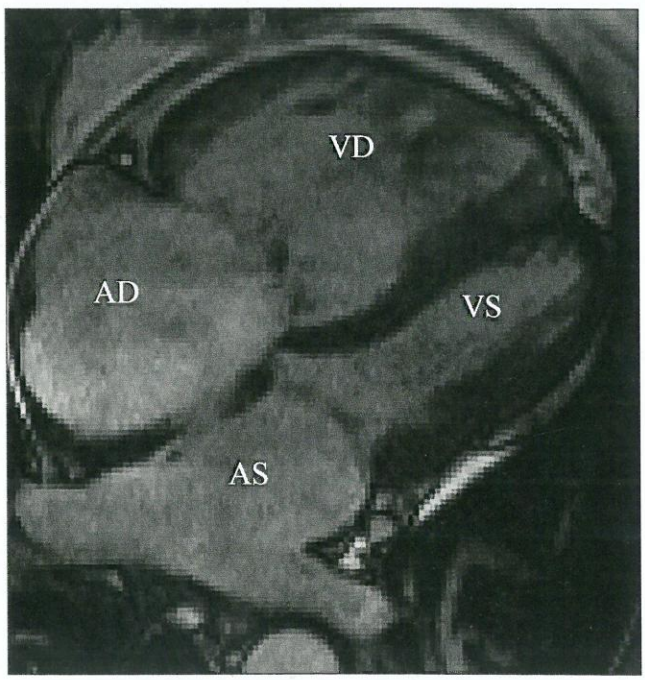


Fig.10.4. RMN cardiac secțiune 4 camere. Dilatare a VD si AD, bombarea septală spre stânga, hipertrofia peretelui VD liber și trabeculații

• Biomarkerii – o serie de studii mici, predominant de cercetare, au examinat modelele de expresie a genelor VD – specifice, microARN-urile, exosomii și proteinele asociate cu insuficiența cardiacă dreaptă, în principal la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică și hipertensiune pulmonară [10,11,12]. Un studiu, a folosit secvențierea ARN imparțială pentru a identifica mai multe gene exprimate diferențial la pacienții cu disfuncție ventriculară dreaptă. Dintre acestea, STEAP4, SPARCL1 și VSIG4 (gene exprimate diferential) au fost exprimate diferențial între ventriculul drept și ventriculul stâng, sugerând rolul lor ca biomarkeri specifici pentru VD. Lewis și colab. [13] au identificat 21 de metaboliți care au fost strâns legați de indicii hemodinamici ai disfuncției de VD utilizând metode bazate pe spectrometrie de masă la 11 subiecți cu HTP. În mod similar, studiile timpurii pe animale au identificat microARN-uri unice asociate cu VD, dar nu cu disfuncția VS [14,15,16,17]. Identificarea biomarkerilor noi VD – specifici, poate duce la terapii țintite pentru insuficiența cardiacă dreaptă.

• Cateterismul cardiac drept – este metoda utilizată pentru diagnosticul cert al hipertensiunii pulmonare; în cordul pulmonar cronic, se indică doar când, ecocardiografia nu poate aprecia gradul presiunii pulmonare.

• Biopsia pulmonară – doar în cazuri excepționale pentru elucidarea unor afecțiuni pulmonare rare care au dus la apariția cordului pulmonar cronic sau înaintea transplantului pulmonar.

De regulă datele clinice împreună cu modificările de pe radiografia toracică, EKG (electrocardiografia) și ecocardiografia sunt suficiente pentru formularea diagnosticului de cord pulmonar cronic.

Diagnosticul diferențial

• Insuficiența ventriculară stângă (IVS) – electrocardiografia și examenul radiologic pot face distincția între insuficiența cordului drept și a celui stâng, respectiv cateterismul cardiac. De menționat că nu apare asociat hipoxie severă, acidoză sau hipercapnie, cu excepția edemului pulmonar sever.

• Bolile cardiace congenitale cu șunt stânga-dreapta – Radiografia toracică arată mărirea de volum a ventriculului drept și a arterei pulmonare, electrocardiograma poate arăta bloc de ramură drept în defectul de sept atrial și hipertrofie de ventricul stâng în defectul de sept ventricular, însă ecocardiografia cu flux Doppler pune diagnosticul corect.

• Boala cronică hepatică – abdomen în tensiune datorită ascitei, semn mai puțin frecvent în cordul pulmonar cronic, splenomegalia este un semn frecvent și absent în cordul pulmonar. Testele hepatice,

ecografia abdominală și biopsia hepatică sunt necesare pentru a pune diagnosticul afecțiunii hepatice.

• Stenoză pulmonară primară. În acest caz, diagnosticul se pune ecografic sau prin intermediul cateterismului cardiac.

• Insuficiență ventriculară dreaptă datorată infarctului de ventricul drept – diagnosticul se pune pe baza electrocardiografie și coronarografiei.

Tratamentul va include

1. Tratamentul afecțiunii pulmonare de bază. Țintele tratamentului BPOC conform ghidului GOLD sunt îmbunătățirea simptomelor, îmbunătățirea toleranței la efort, îmbunătățirea stării de sănătate prin reducerea simptomatologiei, prevenția progresiei bolii, prevenția și tratamentul exacerbărilor și reducerea mortalității.

Managementul BPOC include

• Tratamentul bronhodilatator în funcție de clasa de risc din care pacientul face parte (Opțiunile terapeutice pentru managementul farmacologic al BPOC stabil) incluzând Beta-2 agoniști cu durată lungă/scurtă de acțiune, anticolinergice cu durată scurtă/lungă de acțiune, metilxantine, inhibitori de fosfodiesterază 4, macrolide. În plus, educația pacientului referitoare la tehnica corectă de utilizare a dispozitivului inhalator este foarte importantă. Oferirea de instrucțiuni de utilizare și demonstrații și alegerea dispozitivului inhalator - individualizată pentru fiecare pacient, ținând cont de acces, cost, preferința pacientului.

• Renunțarea la fumat și recomandarea tratamentului cu produsele de substituție al aportului de nicotină sau a tratamentelor farmacologice specifice (ex. vareniclină, bupropion și nortriptilină).

• Vaccinarea antigripală poate reduce cazurile de boală severă (infecții de tract respirator severe care necesită internare) și numărul cazurilor de deces la pacienții cu BPOC.

• Vaccinarea antipneumococică, PCV13 (Prevenar 13) și PPSV23 (Pneumovax 23) este recomandată pentru toți pacienții cu BPOC ≥ 65 ani.

• Reabilitarea pulmonară – îmbunătățește dispneea, calitatea vieții și toleranța la efort fizic la pacienții în faza stabilă.

• La pacienții subnutriți, suplimentarea nutrițională poate crește forța musculară și poate ameliora calitatea vieții.

• Opiaceele, NMES (stimularea neuromusculară electrică), oxigenoterapia și ventilația pot ameliora dispneea.

• În timpul exacerbărilor BPOC, NPPV (ventilația noninvazivă cu presiune pozitivă) este standardul de îngrijire pentru scăderea morbidității și a mortalității la pacienții cu insuficiență respiratorie acută/ cronică acutizată. NPPV poate îmbunătăți supraviețuirea fără spitalizare la pacienții selectați, după spitalizarea recentă, în special la cei cu hipercapnie persistentă diurnă ($PaCO_2 \geq 55$ mmHg).

• La pacienții cu BPOC și apnee obstructivă de somn, există beneficii clare asociate cu utilizarea CPAP pentru a crește supraviețuirea și a scădea riscul spitalizării.

2. Tratamentul cordului pulmonar cronic include măsuri generale, terapia hipertensiunii pulmonare [14,15] și tratamentul insuficienței cardiace drepte [18,19].

Oxigenoterapia este de regulă, prescrisă pacienților cu hipertensiune pulmonară secundară bolilor pulmonare care prezintă hipoxemie în repaus, la efort sau în timpul somnului având ca scop menținerea saturației de oxigen la valori intre 90-96% [20]. Oxigenoterapia având ca efect reducerea vasoconstricției secundare hipoxemiei și simpatică, va crește debitul cardiac, va ameliora perfuzia renală și hipoxia tisulară.

Pentru pacienții cu BPOC se recomandă terapia cu oxigen de lungă durată la valori ale saturației de oxigen ≤ 88%, presiunea parțială de oxigen $PaO_2 < 55\%$, la o durată de utilizare de 15-24h. Oxigenoterapia are impact asupra supraviețuirii doar la pacienții cu hipertensiune pulmonară secundară BPOC. În contrast, se pare că oxigenoterapia nu este benefică la cei normoxemici [21].

Diureticele rămân elementul de bază pentru a trata congestia din insuficiența cardiacă dreaptă. Intensitatea terapiei diuretice poate varia în funcție de patogeneza și severitatea insuficienței ventriculare drepte și trebuie luată în considerare și prezența insuficienței renale coexistente. Necesită

frecvent doze mari de diuretic din cauza activării neurohormonale inclusiv activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron rezultând retenția de lichide și sodiu. Terapia combinată inclusiv diuretic de ansă și tiazidice poate fi de ajutor pentru a spori natriureza. Comparativ cu furosemidul (diuretic de ansă), torsemida (diuretic de ansă) are o absorbție mai consistentă, în special în timpul decompensării și poate fi preferat.

Anticoagularea are indicație fermă în cordul pulmonar cronic secundar tromboembolismului pulmonar, hipertensiunii pulmonare idiopatice și la bolnavii cu CPC secundar din BPOC.

Digitalicele. Puține studii au evaluat utilizarea consumului de digoxină în insuficiența cardiacă dreaptă cronică. În primele studii mici, administrarea de digoxină a fost asociată cu creșteri acute ale dioxidului de carbon sau fracției de ejecție a VD la administrare la pacienții cu hipertensiune pulmonară și disfuncție ventriculară dreaptă. În alte studii, digoxină la subiecții cu disfuncție ventilatorie obstructivă severă și disfuncție ventriculară dreaptă, nu au îmbunătățit capacitatea de exercițiu sau fracția de ejecție a VD. De asemenea, o meta-analiză a evidențiat că administrarea de digoxină nu îmbunătățește fracția de ejecție a VD, capacitatea de efort sau clasa New York Heart Association . În concluzie eficacitatea clinică a digoxinei rămâne necunoscută atunci când este administrată pe termen lung la pacienții cu insuficiență cardiacă dreaptă.

Medicația vasodilatatoare: analogi de prostacicline, blocanții receptorilor endotelinei și inhibitorii de fosfodiesterază 5, nu sunt indicați în tratamentul HTP secundară bolilor pulmonare cronice deoarece nu s-a evidentiat un beneficiu în trialurile clinice.

Sildenafil - inhibitorul de fosfodiesterază 5, este un vasodilatator specific pulmonar și a fost utilizat cu succes în hipertensiunea pulmonară primitivă, sclerodermie și trombembolism cronic. Cu toate acestea, a fost studiat doar într-un trial mic la pacienții cu BPOC la care s-a administrat sildenafil 50 mg oral de 2x/zi timp de 3 luni (18) și s-a evidențiat o îmbunătățire a PAP medii și o îmbunătățire a distanței parcurse la testul de mers 6 minute, dar fără studii adiționale eficiența acestuia este speculativă.

Inhibitorii de tirozin- kinază (Imatinib) care au rol în remodelarea vasculară și procesele fibroproliferative din cadrul hipertensiunii pulmonare sunt în curs de evaluare și ar putea fi o opțiune de tratament la pacienții cu BPOC, HTP și insuficiență cardiacă dreaptă.

Inhibitorii de renină-angiotensină-aldosteron nu sunt recomandați la pacienții cu HTP indiferent de prezența sau absența insuficienței cardiace drepte, decât dacă se asociază hipertensiunea arterială, boala coronariană sau insuficiența de ventricul stâng.

Flebotomia cu reducerea hematocritului. Policitemia determină creșterea vâscozității sângelui, crește rezistența la fluxul sangvin în circulația pulmonară și augmentează vasoconstricția pulmonară; Flebotomia este indicată la pacienții cu o creștere a hematocritului care nu răspunde la oxigenoterapia de lungă durată.

Chirurgia de reducere a volumelor pulmonare se recomandă pentru reducerea hiperinflației pulmonare și a schimbului gazos la pacienții cu hipertensiune pulmonară.

Prognostic

În perioada pre-oxigenoterapiei de lungă durată prezența HTP la pacienții cu BPOC a dublat mortalitatea, cu toate acestea, chiar în prezența oxigenoterapiei de lungă durată, rata de supraviețuire la 5 ani este de 36% la cei cu o presiune în artera pulmonară mPAP inițială > 25 mmHg comparativ cu o supraviețuire la 5 ani de 66% la cei cu presiune inițială în artera pulmonară < 25 mmHg. Oxigenoterapia de lungă durată, stabilizează hipertensiunea pulmonară la acești pacienți. Pacienții cu BPOC care dezvoltă HTP severă cu valori ale mPAP > 40 mmHg (presiunea arterială pulmonară medie), au un prognostic prost cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 15% comparativ cu cei cu valori ale mPAP 20-40 mmHg care au o rată de supraviețuire la 5 ani de aproximativ 55%.

BIBLIOGRAFIE

1. Ginghina C. Mic tratat de cardiologie. Editia a II-a. București : Editura Academiei Române, 2017

2. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030.PLoS Medicine. 2006 Nov 28; 209-224

3. Longo DL. Harrison manual de medicina. Editia 14 de buzunar. Bucuresti. Editura Teora. 2014

4. Panagopoulou V, Deftereos S, Kossyvakis C, et al. NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases. 4braunwald. Bentham Science Publishers. Current Topics in Medicinal Chemistry, Volume 13, Number 2, 2013, pp. 82-94 (13)

5. POCKET GUIDE TO COPD DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION A Guide for Health Care Professionals 2021 EDITION

6. Nazzareno G, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, et al. Pulmonary Hypertension (Guidelines on Diagnosis and Treatment of) ESC Clinical Practice Guidelines. Romanian Journal of Cardiology | Vol. 26, No. 1, 20

7. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, Borlaug BA, Lewis GD, Rame JE. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure A Scientific Statement From the American Heart Association Endorsed by the Heart Failure Society of America and International Society for Heart and Lung Transplantation. 12 Apr 2018https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000560Circulation. 2018;137:e578-e622

8. Gomberg-Maitland M, Murali S, Frantz RP, McGlothlin D, Horn EM, Benza RL. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult: a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2012;31:913–933. doi: 10.1016/j.healun.2012.06.002

9. Gerges C, Gerges M, Lang MB, Zhang Y, Jakowitsch J, Probst P, Maurer G, Lang IM. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in "out-of-proportion" pulmonary hypertension. Chest

10. Li D, Ji L, Liu L, Liu Y, Hou H, Yu K, Sun Q, Zhao Z. Characterization of circulating microRNA expression in patients with a ventricular septal defect. PLoS One. 2014;9:e106318. doi: 10.1371/journal.pone.0106318

11. Lai CT, Ng EK, Chow PC, Kwong A, Cheung YF. Circulating microRNA expression profile and systemic right ventricular function in adults after atrial switch operation for complete transposition of the great arteries. BMC Cardiovasc Disord. 2013;13:73. doi: 10.1186/1471-2261-13-73

12. Lai CT, Chow PC, Wong SJ, Chan KW, Cheung YF. Circulating annexin A5 levels after atrial switch for transposition of the great arteries: relationship with ventricular deformation and geometry. PLoS One. 2012;7:e52125.doi: 10.1371/journal.pone.0052125

13. Lewis GD, Ngo D, Hemnes AR, Farrell L, Domos C, Pappagianopoulos PP, Dhakal BP, Souza A, Shi X, Pugh ME, Beloiartsev A, Sinha S, Clish CB, Gerszten RE. Metabolic profiling of right ventricular-pulmonary vascular function reveals circulating biomarkers of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2016;67:174–189. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.072

14. Reddy S, Bernstein D. Molecular mechanisms of right ventricular failure. Circulation. 2015;132:1734–1742. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012975

15. di Salvo TG, Yang KC, Brittain E, Absi T, Maltais S, Hemnes A. Right ventricular myocardial biomarkers in human heart failure. J Card Fail. 2015;21:398-411. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.02.005

16. Lewis GD, Ngo D, Hemnes AR, Farrell L, Domos C, Pappagianopoulos PP, Dhakal BP, Souza A, Shi X, Pugh ME, Beloiartsev A, Sinha S, Clish CB, Gerszten RE. Metabolic profiling of right ventricular-pulmonary vascular function reveals circulating biomarkers of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2016;67:174–189. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.072

17. Reddy S, Zhao M, Hu DQ, Fajardo G, Katznelson E, Punn R, Spin JM, Chan FP, Bernstein D. Physiologic and molecular characterization of a murine model of right ventricular volume overload. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013;304:H1314–H1327. doi: 10.1152/ajpheart.00776.2012

18. Clinical Trial. S Alp 1, M Skrygan, W E Schmidt, A Bastian. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD--an investigation of six patients. Pulm Pharmacol Ther. 2006;19(6):386-90. doi: 10.1016/j.pupt.2005.09.006. Epub 2005 Nov 14

ABREVIERI

VD = ventriculul drept
BPOC = boală obstructivă pulmonară cronică
SUA = Statele Unite ale Americii
HVD = hipertrofia ventriculului drept
CPC = cord pulmonar cronic
AD = atriul drept
BRD = bloc de ramură drept
EKG = electrocardiografie
PAP = presiunea arterială pulmonară
HTP = hipertensiune pulmonară
RMN = rezoluție magnetică nucleară
FE = fracție de ejecție
VS = ventriculul stâng
NMES = stimularea neuromusculară electrică
NPPV = ventilația noninvazivă cu presiune pozitivă

11

BRONȘIECTAZIILE

Ruxandra-Mioara Râjnoveanu

Definiție. Bronșiectaziile reprezintă afecțiuni respiratorii cronice caracterizate clinic prin tuse, expectorație și infecție bronșică iar radiologic prin dilatarea anormală și permanentă a bronșiilor [1].

Din punct de vedere anatomic, bronșiectaziile (gr. bronkos = tub; ektasis = dilatație) se definesc prin creșterea anormală și permanentă, ireversibilă a calibrului bronșiilor medii (subsegmentare) (> 2 mm diametru), cauzată de slăbirea sau distrucția elementelor de susținere a pereților bronșici (elemente musculo-elastice; cartilaje), la care se asociază alterări profunde ale mucoasei și modificări glandulare, cu alterarea clearance-ului muco-ciliar [2, 3]. Pot să afecteze unul sau mai multe traiecte bronșice.

Epidemiologie

• Incidența și prevalența sunt estimative, de exemplu în SUA 350 000-500 000 adulți. Față de anii precedenți, bronșiectaziile sunt mai frecvent raportate ca urmare a tendinței generale de creștere a utilizării metodelor imagistice toracice (tomografiei computerizate de înaltă rezoluție) [4].

• Dacă în era preantibiotică incidența maximă era în prima decadă a copilăriei, în prezent umare a programelor de vaccinare și a tratamentului antibiotic, cea mai înaltă frecvență este la vârsta 60-80 de ani [5]. Prevalența este de 8-10 ori mai mare la persoanele peste 60 de ani comparativ cu cele sub 40-50 de ani [6]. Sunt mai frecvente și cu un impact mai mare la sexul feminin peste 60 de ani [7].

Clasificare

a. După ***formă (anatomic)*** – caracterizate de Reid în 1950 [8]:

• *cilindrice* – ca niște „tuburi", care se termină brusc după un traseu de 2-3 cm în punctul în care dopul de secreții astupă căile aeriene;

• *chistice (saculare, sacciforme)* – dilatare foarte accentuată a bronhiilor, care ajung adesea să capete un aspect chistic, pe măsură ce progresează spre periferia plămânului (unele ajung să fie situate subpleural); se termină în „fund de sac", fără structuri bronșice distal;

• *varicoase (moniliforme)* – ca un „șirag de mărgele", diametrul bronhiilor dilatate nu diminuă spre periferie [9].

b. După ***etiopatogenie***:

• *primitive*, idiopatice (cauze necunoscute);

• *secundare* unor afecțiuni/condiții variate (cauze cunoscute).

Doar în jumătate din cazuri se cunoaște cauza lor [10], tuberculoza pulmonară fiind boala cea mai

bronșiectaziantă (50% din formele secundare), ca urmare a sindromului post-tuberculos de tip bronșiectatic pe care îl determină [3, 11].

c. După ***localizare***:

- *localizate la un segment/subsegment/lob* (70-75% cazuri);
- *localizări multiple / generalizate* (25-30%) [12].

Cauze (tabel 11.1)

I. Bronșiectaziile localizate – au frecvent cauze:

Infecțioase:

- *pneumoniile bacteriene abcedate* (frecvent cu Stafilococ, Klebsiella pneumonie, anaerobi) prin excesul secreției de mucus care poate bloca lumenul bronșiei;

Tabel 11.1. Cauzele bronșiectaziilor [după 2 adaptat] [5]

Infecții bronhopulmonare	– Bordetella pertussis (tusea convulsivă) – Staphylococcus aureus – Klebsiella pneumoniae – H.influenzae – M.tuberculosis, micobacterii nontuberculoase – virusuri gripale, adenovirusuri,virusul rujeolic – Micoplasma pneumoniae, Histoplasma – fungice
Obstrucții bronșice	– corpi străini – tumori – adenopatii hilare (tuberculoză, sarcoidoză) – impactare mucoidă a bronhiilor – stenoze – bronșită cronică – bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC) – astm
Defecte anatomice congenitale	– sechestrația pulmonară – bronhomalacie – traheobronhomalacie (sindromul Mounier-Kuhn) – chist bronhogen – bronhie ectopică – deficit congenital de cartilaj (sindromul Williams-Campbell) – anevrism arterial pulmonar – sindromul unghiilor galbene (Yellow nail syndrome) – teratom bronșic
Defecte ereditare	– fibroza chistică (mucoviscidoza) – deficit de alfa-1 antitripsină (DAAT) – defecte ciliare (diskinezie ciliară, sindrom cili imobili, sindrom Kartagener – bronșiectazie, situs inversus, sinuzită, imobilitate cili tract respirator)
Stări de imunodeficiență	– agamaglobulinemie congenitală – deficit IgA, IgM, IgG – deficite imune dobândite (HIV/SIDA) – boli autoimune (artrita reumatoidă, sindrom Sjogren, LES, spondilita ankilozantă) – sarcoidoza
Pneumonii recurente de aspirație gastrică	– alcoolism, tulburări neurologice, BRGE, Helicobacter pylori
Inhalare de gaze corozive/substanțe iritante	– amoniu, fum, talc, silicați, detergenți, SO_2, NH_3
Tracțiune de orice cauză (Bronșiectazii de tracțiune)	– Distorsiunea bronșiilor este secundară tracțiunii mecanice determinate de fibroză. Deși bronșiile ajung să se dilate, lipsesc celelate caracteristici ale bronșiectaziilor.
Alte cauze	– Boli de țesut conjunctiv – Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) – Boli inflamatorii intestinale (colita ulcerativă, boala Crohn) – sindrom Young (bronșiectazii, sinuzită, azoospermie obstructivă) – post transplant cord/pulmon (asociat cu broșiolită obstructivă)

• *infecția cu Mycobaterium tuberculosis* – vindecarea tuberculozei pulmonare se poate face cu dezvoltarea fibrozei cicatriceale care poate determina retracții, deformări și stenoze bronșice. Apar astfel bronșiectaziile posttuberculoase, localizate frecvent în lobii superiori [2].

• *infecția cu Micobacterii nontuberculoase* – în special cu *Mycobacterium Avium Complex* (MAC), poate să determine bronșiectazii mai ales când sunt prezente afecțiuni structurale pulmonare preexistente; frecvent se întâlnesc la femeile nefumătoare peste 60 ani (de ex. sindromul Lady Windermere)[5].

Obstrucția bronșică localizată sau focală a unei bronșii – alături de alte posibile cauze (tabel 11.1), este destul de frecvent determinată de aspirația de corpi străini, precum fragmente alimentare, care prin stagnarea secrețiilor, colonizarea de germeni (mai ales în cazul corpilor străini vegetali) și infecție cronică, favorizează apariția pneumoniei retroobstructive și ulterior a bronșiectaziilor [2, 9].

• *Sindromul de lob mediu* – reprezintă un tip special de obstrucție bronșică cauzată de angulația anormală la emergență a bronșiei lobare medii, și care prin infecții ulterioare poate determina dezvoltarea bronșiectaziilor [5, 9].

II. Bronșiectaziile generalizate – au cauze cu origine pulmonară și cu origine sistemică [2].

• ***Astmul bronșic*** – se poate complica (destul de rar) cu apariția bronșiectaziilor generalizate, ca urmare a hipersecreției de mucus și a retenției cronice de secrații bronșice, aderente [2].

• Bronșiectaziile generalizate pot să apară secundar obstrucției bronșice prin dopuri de mucus ce conțin hife aspergilare în contextul ***aspergilozei bronhopulmonare alergice***. Ele trebuie suspicionate la pacienții cu tuse productivă și istoric îndelungat de astm refractar la tratamentul de fond [5, 9].

• ***Fibroza chistică (mucoviscidoza)*** – este o boală autozomal recesivă cu numeroase variante genetice [5], multisistemică, întâlnită tot mai frecvent și la adulți, nu numai la copii, cauzată de defectul transmembranar de transport al clorului și sodiului. Manifestările pulmonare apar de obicei din primii doi ani de viață. Bronșiectaziile asociate fibrozei chistice pot fi unica expresie a bolii la adulți sau la cei cu variante genetice [5]. Se dezvoltă ca urmare a mucusului din căile respiratorii proximale și a infecțiilor cronice respiratorii, mai ales în contextul colonizării ireversibile cu tulpini mucoide de Pseudomonas aeruginosa sau *E.Coli* și *Staphylococcus aureus* [2, 5, 9] (vezi și cap. Mucoviscidoza).

• ***Statusul imunitar deficitar (congenital, ereditar, dobândit)*** – prin creșterea susceptibilității la infecții bacteriene, mai ales ale căilor respiratorii superioare (sinuzite) și inferioare (bronhii și parenchim) – poate fi responsabil de apariția formelor grave de pneumonii recidivante sau cronicizate și a bronșiectaziilor. Deficitul sever sau absența (hipo- sau agammaglobulinemia) de Ig G circulante reprezintă cel mai frecvent imuno-deficit asociat cu bronșiectazia. Mai rar apare asociată cu afectarea selectivă a producției și secreției de Ig A, Ig M sau IgE [2].

Tabloul clinic

Este o boală cronică complexă, cu un tablou clinic care poate îmbrăca aspecte variate și a cărui intensitate este în general mai accentuată în timpul puseelor de acutizare infecțioasă [2, 13].

Manifestările clinice clasice sunt tusea cronică productivă (90% cazuri), cu spută mucopurulentă, în general abundentă, zilnică și cu durată de luni până la ani de zile [7].

• ***Tusea*** – este de cele mai multe ori profundă, zgomotoasă, frecvent însoțită de eliminarea secrețiilor bronșice (tuse „umedă")[2]. Tusea este mai accentuată și mai supărătoare după o perioadă în care aceste secrații se acumulează, de exemplu după clinostatism prelungit (de exemplu nocturn) și se ameliorează după eliminarea lor („toaleta bronșică matinală") dar poate să apară în orice moment al zilei. Din rațiuni similare, pacienții cu bronșiectazii de lobi inferiori pot relata tuse și eliminarea unor cantități importante de spută la trecerea din ortostatism prelungit în clinostatism [2].

• ***Sputa*** purulentă, consistentă, de obicei vâscoasă, galbenă sau verzuie, poate fi fadă sau cu miros fetid, când este prezentă o infecție cu germeni anaerobi [2].

– Sputa colectată are tendința să se stratifice în 3 straturi (semnul borcanului) (fig. 11.1):

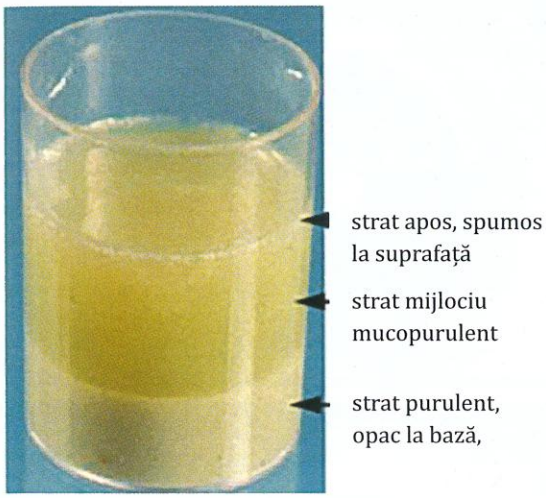


Fig.11.1. „Semnul borcanului"

În funcţie de volumul sputei se poate aprecia severitatea bronşiectaziilor [9]:

– *uşoară* - volum de spută < 10 ml/zi
– *moderată* - volum de spută 10-150 ml/zi
– *severă* - volum de spută >150 ml/zi

• ***Hemoptizia*** (56-92% pacienţi) – frecvent sub formă de striuri sangvinolente sau microhemoptizii izolate sau recurente, rareori până la sângerări masive. Sursa sângerărilor medii şi mari este presiunea marcată a circulaţiei bronşice, la care se poate adăuga în anumite cazuri hipertensiunea arterială sistemică [2].

• ***Bronşiectazia seacă (sicca) sau uscată*** – este o formă particulară de boală, caracterizată prin tuse neproductivă sau minim productivă, localizare frecvent la nivelul lobilor superiori ce favorizează un drenaj bun al secreţiilor bronşice şi are drept cauză principală vindecarea cu sechele a tuberculozei (bronşiectazii posttuberculoase) [2]. De reţinut este frecvenţa ridicată a hemoptiziilor în aceste forme – *bronşiectazia seacă hemoptoică* [2].

• ***Dispneea*** (72% cazuri) – poate să apară în cazul bronşiectaziilor extinse şi în cazul formelor severe, avansate; poate fi secundară afecţiunilor concomitente/cauzale (astm, BPOC, obstrucţii la nivelul arborelui bronşic)[9].

• Durerea toracică (19-46% pacienţi) – de tip pleural, secundară frecvent acceselor de tuse cronică sau la debutul puseului de exacerbare a bronşiectaziei [5].

• Fatigabilitatea (73% cazuri), astenie fizică marcată, scăderea toleranţei la efort, scăderea calităţii vieţii în formele cronice, avansate [2, 5].

• Febra, subfebrilităţi – în perioadele de suprainfecţie bacteriană

• Scăderea ponderală – în formele severe, prin creşterea cerinţelor calorice, fără a fi specifică diagnosticului [5, 9].

• ***Pneumonii peribronşiectatice*** – recurente, frecvent cu aceeaşi localizare, pledează pentru terenul bronşiectatic dar trebuie investigate şi alte cauze - tumori; corpi străini, etc.

• Sinuzita şi polipoza nazală – frecvent asociate bronşiectaziilor; episoadele recurente de sinuzită purulentă apar deseori la cei cu spută purulentă [2].

Examenul obiectiv

• Pulmonar – wheezing – 1/3 din pacienţi, prin obstrucţia dată de secreţiile bronşice
  – raluri bronşice – ronflante, sibilante
  – raluri crepitante – în pneumoniile peribronşiectatice
• Formele severe, avansate de boală:
  – hipocratism digital,
  – tremurături ale degetelor,
  – deficit ponderal;
  – cianoza extremităţilor (secundară policitemiei şi hipoxiei cronice)
  – semne de cord pulmonar cronic (edeme periferice, hepatomegalie);
• Examen ORL – rinită cronică; polipoză nazală [5, 9].

Investigaţii paraclinice

1.Radiografia pulmonară (inclusiv radiografii vechi când sunt disponibile)

• în incidenţă postero-anterioară şi laterală;
• poate fi normală în 20% cazuri;
• desen peribronhovascular accentuat prin fibroză peribronşică şi secreţii stagnante;
• claritäţi tubulare (aspect de „linie/şină de tramvai");
• aspect de „bronşie plină" (impact mucoid) sau în „deget de mănuşă";

• clarități inelare ± nivel hidroaeric [2, 9]

2. Tomografie computerizată toracică

• tomografia computerizată toracică de înaltă rezoluție (secțiuni ≤ 1mm) (HRCT) reprezintă *criteriul standard de diagnostic* al bronșiectaziilor;

• utilitate marcată când radiografia este normală sau înalt sugestivă [2, 7, 13]

Permite:

• vizualizarea dilatațiilor bronșice; bronșii cu pereți îngroșați; bronșii cu dopuri de mucus sau lama de mucus; vizibilitatea căilor aeriene sub 1cm de suprafața costală subpleurală sau în contact cu pleura mediastinală [7];

• localizarea bronșiectaziilor (poate fi utilă în stabilirea cauzei);

• extensia și severitatea bronșiectaziilor;

• tipul anatomic:
  – dilatații saculare, pseudochistice („ciorchine de strugure")
  – dilatații moniliforme, varicoase „șirag de mărgele"
  – dilatații cilindrice

• identifică: corpii străini endobronșici

• leziunile obstructive intraluminale

• aspect caracteristic – pe secțiunea transversală se observă bronhia dilatată, cu diametrul intern al lumenului de 1,5 ori mai mare decât artera pulmonară adiacentă (semnul „inelului cu pecete") (fig. 11.2, 11.3 a,b, 11.4, 11.5, 11.6)

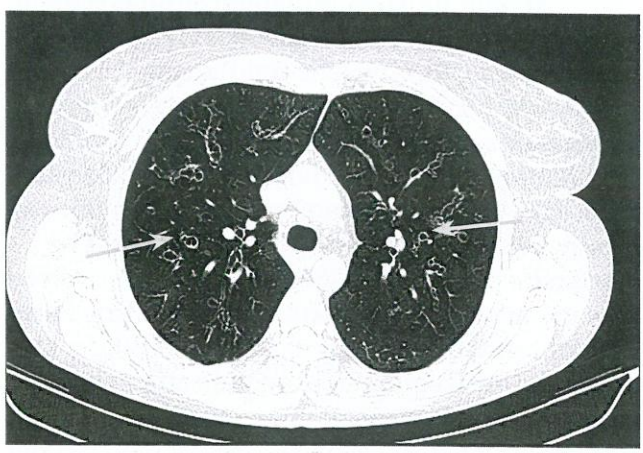


Fig.11.2. Aspect HRCT caracteristic de bronșiectazii - semnul „inelului cu pecete" (*Arhiva Spitalului de Pneumoftiziologie „Leon Daniello" Cluj-Napoca*)

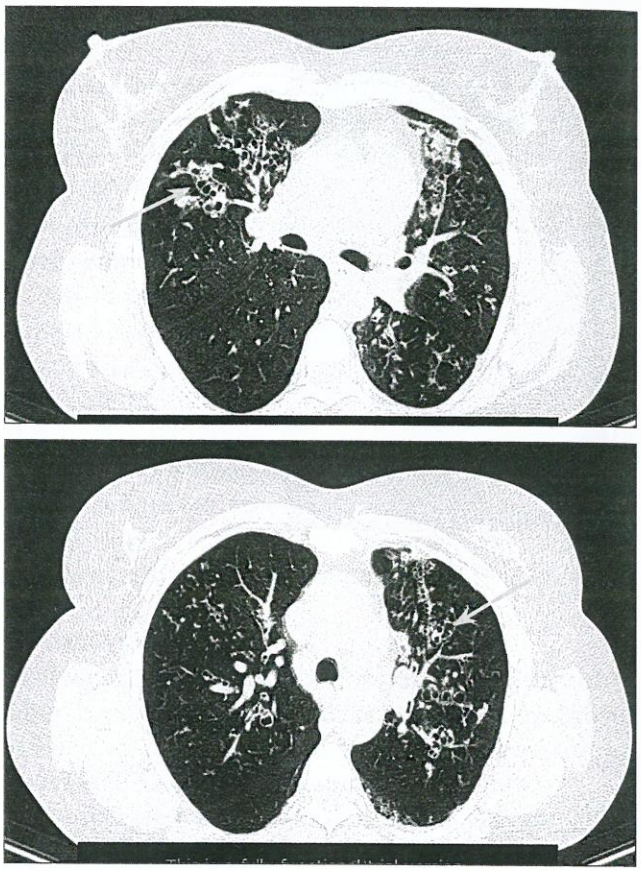


Fig.11.3. a,b. Bronșiectazii bilaterale

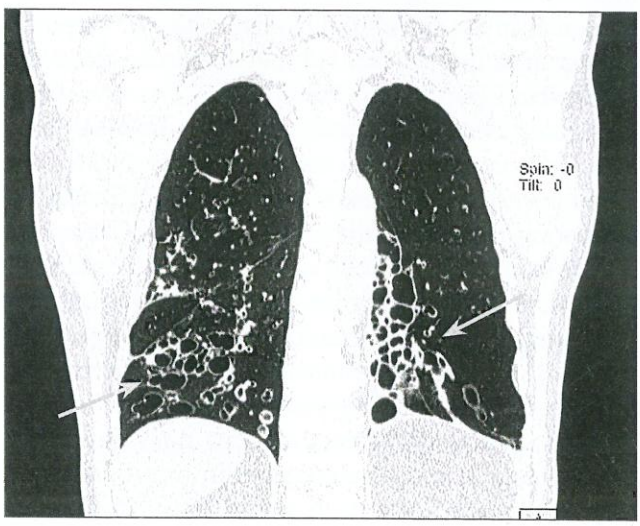


Fig.11.4. Bronșiectazii chistice bazale bilaterale (*Arhiva Spitalului de Pneumoftiziologie „Leon Daniello" Cluj-Napoca*)

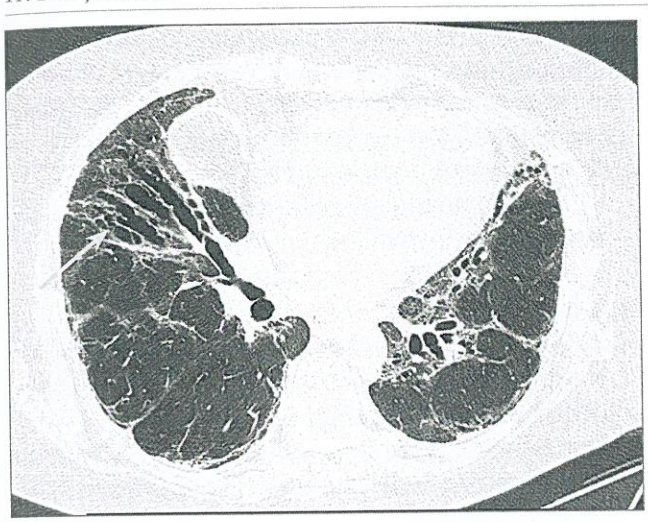


Fig.11.5. Bronşiectazii cilindrice (tubulare) bazal drept (*Arhiva Spitalului de Pneumoftiziologie „Leon Daniello" Cluj-Napoca*)

Fig.11.6. Bronşiectazii varicoase

3.Examenul sputei – bacteriologic/micologic/citologic

• oferă informaţii despre potenţialele *etiologii ale bronşiectaziilor*,

• evidenţiază bacteriile care suprainfectează dilataţiile bronşice:

– infecţii episodice - *Haemophillus influenzae, Streptococcus pneumoniae*

– infecţii recurente sau cronice (cu tratamente antibiotice repetate) – *Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae*, tulpini nonmucoide de *Pseudomonas aeruginosa*, anaerobi (> 30% din cazuri)

– în mucoviscidoza – tulpini mucoide de *Pseudomonas aeruginosa*

• coloraţii specifice pentru microscopie şi însămânţare pe medii de cultură – pentru identificare de micobacterii şi fungi

• citologie bogată în neutrofile [2, 9].

4.Endoscopia bronşică

Scop de identificare a etiologiei bronşiectaziilor; rol în examenul bacteriologic al secreţiilor bronşice:

• permite identificarea de anomalii endobronşice (tipul şi gradul de inflamaţie al mucoasei, ulceraţii, secreţii)

• evidenţiază sediul obstrucţiei bronşice în bronşiectaziile focale/localizate

• evidenţiază corpii străini şi obstrucţiile de natură tumorală, compresiuni extrinseci, stenoze, etc. care pot fi cauza bronşiectaziilor localizate

• permite recoltarea secreţiilor bronşice, pentru examenul bacteriologic/micologic/citologic al aspiratului bronşic sau al lavajului bronhoalveolar în formele generalizate;

• evaluarea pre-operatorie a bronşiectaziilor când există indicaţie chirurgicală.

Rol terapeutic: bronhoaspiraţie, extracţie corpi străini, instilare endobronşică de diferiţi agenţi (antibiotice, hemostatice, chimioterapice), tehnici de bronhologie intervenţională.

5.Bronhografia

• În trecut era singura metodă de confirmare, locul fiind luat în prezent de HRCT toracic.

• A permis vizualizarea existenţei, formei şi topografiei dilataţiilor bronsice ,

• Utilă în clasificarea tipurilor anatomice si bronhografice de bronşiectazie (propusă de LM Reid, 1950)

• Se realizează prin instilarea în căile respiratorii de substanţă de contrast iodurată, radioopacă, lipidică (Lipiodol, Hydrast) introdusă pe cateter sau bronhoscop şi vizualizarea radiografică a arborelui bronşic în ansamblu.

• Importanță redusă de peste 2 decenii, ca urmare a toleranței scăzute și a efectelor adverse (bronhoconstricție), fiind considerată o metodă de domeniul trecutului [2, 3, 5, 9].

6. Explorarea funcțională respiratorie

• Spirometria poate fi în limite fiziologice sau poate să evidențieze disfuncție ventilatorie restrictivă, obstructivă sau mixtă - în funcție de afecțiunile cauzatoare și/sau concomitente [7] și în funcție de extensia bronșiectaziilor.

• Obstrucția ventilatorie în general nu e reversibilă la bronhodilatatoare dar există un subgrup de pacienți la care există hiperreactivitate bronșică.

• Disfuncția ventilatorie restrictivă – nu este frecventă; apare în formele avansate, secundar fibrozei și atelectaziei.

• Rata de declin a VEMS-ului este mai mare la cei cu bronșiectazii față de cei care nu prezintă această boală, riscul fiind crescut la cei care sunt colonizați cu P.aeruginosa și au concentrații mai mari de markeri proinflamatori [5].

7. Analize de laborator

• Nespecifice: leucocitoză cu neutrofilie în puseele de acutizare infecțioasă;

• anemie cronică normocitară – rezultat al infecțiilor cronice;

• policitemie secundară hipoxiei cronice în formele avansate;

• eozinofilie la astmaticii cu bronșiectazii proximale cu suspiciune de ABPA.

Teste speciale de laborator se recomandă pentru precizarea cauzei bronșiectaziilor:

• nivele cantitative scăzute de IgG, IgM, IgA (hipogammaglobulinemii);

• nivele serice crescute de IgE (dublul valorii bazale sau titru >1000 UI/ml), precipitine serice de Aspergillus (ABPA);

• testul sudorației (iontoforeza cu pilocarpină), cu evidențierea concentrațiilor de sodiu și clor în transpirație și/sau teste genetice care relevă mutații la nivelul genei Δ F508 -pentru diagnosticul de fibroză chistică;

• nivelul seric de alfa-1 antitripsină, testare genetică (DAAT)

• alte determinări în funcție de etiologia suspicionată (tabel 11.1): factor reumatoid, markeri autoimuni, microscopia electronică a epiteliului respirator sau a spermei în suspiciunea de diskinzie ciliară primară sau sdr.Young, etc. [2, 5, 9].

Diagnosticul pozitiv implică:

• istoricul de infecții respiratorii repetate

• tusea productivă mucopurulentă persistentă

• examenul bacteriologic al sputei întărește suspiciunea clinică

• radiografia pulmonară poate fi înalt sugestivă

• tomografia computerizată de înaltă rezoluție – confirmă diagnosticul [5]

• diagnosticul etiologic - bronhoscopie, examen bacteriologic/micologic (microscopie, cultură), examinări speciale.

Diagnosticul diferențial

Principalele afecțiuni cu care se face diagnosticul diferențial, dar care pot avea rol cauzal în producerea bronșiectaziilor [2, 5]:

• tuberculoza pulmonară activă
• micozele pulmonare
• pneumonia bacteriană
• pneumonia și pneumonita de aspirație
• carcinomul bronhopulmonar
• carcinoidul bronșic
• abcesul pulmonar
• bronșita
• BPOC
• astmul bronșic
• DAAT.

Complicații

Pneumoniile bacteriene:

• sunt complicații ale formelor severe, avansate de bronșiectazii, ca urmare a diseminării infecției prin contiguitate de la bronhiile dilatate;

• uneori bilaterale

• frecvent asociate cu *pleurezia parapneumonică* → agravează tabloul clinic și adesea devin purulente.

• dacă este prezent și emfizemul pulmonar, poate să apară uneori *pneumotoracele spontan*

→ inițial poate agrava *insuficiența respiratorie*

→ ulterior se poate transforma în *empiem pleural.*

Rare:

• *Cordul pulmonar cronic* – prin hipoxemie cronică și hipertensiune pulmonară

• Complicaţiile metabolice – *amiloidoza secundară*, care poate induce disfuncţii hepatice şi renale uneori severe;

• *Caşexia* – secundară infecţiei cronice şi toxemiei;

• *Abcesul cerebral* atribuit unui embolus septic pornit dintr-un situs bronşiectatic [2].

Tratament

a) Măsuri generale

• renunţarea la fumat trebuie recomandată la toţi pacienţii, întrucât fumatul se asociază cu reducerea parametrilor funcţionali respiratori [14]

• evitarea expunerii la fumat pasiv sau la produsele arderii de biomasă, care pot să crească incidenţa infecţiilor de tract respirator inferior [15]

• vaccinarea antigripală (anuală), antipneumococică

• respectarea programului de imunizări pentru rujeolă, rubeolă, pertusis [13]

• nutriţie corespunzătoare – cu evaluarea statusului nutriţional, mai ales la persoanele subponderale [16]

• educaţia pacientului referitor la principiile de bază ale managementului bolii, precum şi recunoaşterea exacerbărilor [12].

b) Tratamentul medical

Obiective [12, 17]:

• controlul infecţiei prin distrugerea florei bacteriene şi reducerea inflamaţiei [7]

• evitarea stagnării secreţiilor prin drenaj postural

• ameliorarea manifestărilor condiţiilor asociate (insuficienţă respiratorie, bronşită cronică, etc.)

• creşterea calităţii vieţii

• menţinerea / ameliorarea funcţiei respiratorii

• reducerea exacerbărilor.

Tratamentul bolii de bază (tratamentul cauzal)

Nu sunt multe cauze de bronşiectazii care pot să beneficieze de tratament specific.

Dintre acestea, sunt de menţionat:

• tratamentul infecţiilor cu micobacterii atipice, mai ales din Complexul Mycobacterium Avium, care pot fi cauza primară de bronşiectazii sau cauză de infecţie cu oportunişti [7]

• imunoglobulinele purificate uman la cei cu anumite deficite primare – hipogamaglobulinemie [16]

• tratamentul aspergilozei bronhopulmonare alergice (ABPA), cu corticoizi sistemici şi antifungice [7, 16]

• tratamentul refluxului gastro-esofagian cu aspiraţie gastrică poate încetini progresia bronşiectaziilor [7]

• proceduri de bronhologie intervenţională în traheobronhomegalie [7].

Tratamentul exacerbărilor şi al bolii în faza stabilă

1. Antibioterapia este destinată atât exacerbărilor cât şi bolii stabile. Pacienţii cu bronşiectazii sunt frecvent colonizaţi cu una sau mai multe microorganisme (peste 40%): *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* sau *Streptococcus pneumoniae* [19]. Curele repetate de antibiotice pot însă creşte riscul de apariţie a colonizării cu tulpini rezistente. O altă provocare o reprezintă lipsa de izolare a germenilor chiar dacă sputa este purulentă.

• Se recomandă prelevarea mai multor eşantioane din spută, inclusiv aspirat bronşic pentru obţinerea unui diagnostic bacteriologic mai ales în formele severe sau refractare la tratament [5, 8]. Până la obţinerea antibiogramei, tratamentul este condus empiric. În general, se recomandă tratament antibiotic *pe cale orală*, cu una sau două antibiotice, pe o durată de 10-14 zile. Opţiunile terapeutice sunt betalactamine cu sau fără inhibitori de betalactamază BLI sau macrolide (doxiciclină, eritromicină, azitromicină, claritromicină), care au demonstrat efect imunomodulator alături de cel antimicrobian [12]. Izolarea de Pseudomonas aeruginosa (piocianic) în spută este extrem de importantă, întrucât se asociază cu creşterea exacebărilor, accelerarea declinului funcţiei pulmonare, a riscului de spitalizare şi cu mortalitate ridicată [20]. La pacienţii colonizaţi cu acest tip de microorganism, dacă nu este cunoscută rezistenţa, se poate administra tratament cu fluorochinolone per os. In cazul exacerbărilor spitalizate sau la formele refractare sau rezistente la antibiotice, se va recurge la tratament *parenteral*, posibil în asociere cu două medicamente cu spectru anti-piocianic, cu mecanisme diferite de acţiune, la care antibiograma evidenţiază sensibilitate [21, 22].

• Tratamentul *antibiotic (tobramicină, gentamicină, ciprofloxacină, aztreonam, colistin, etc.) pe cale inhalatorie* are un rol încă neclar [7]. La pacienții cu trei sau mai multe exacerbări/an sau care au morbiditate ridicată, asociată sau nu colonizării cu Pseudomonas aeruginos, există ghiduri care recomandă cure terapeutice cu antibiotice inhalatorii [7, 12, 23, 24]. Rezultatele majorității studiilor au arătat o reducere a colonizării cu Pseudomonas aeruginosa, fără o îmbunătățire notabilă a parametrilor funcționali respiratori. Sunt de asemenea în cercetare administrarea antibioticelor inhalatorii utilizând dispozitive cu pudră uscată.

2. Kinetoterapia bronșică – impactul a fost studiat mai mult la pacienții cu fibroză chistică dar se poate recomanda și în cazul bronșiectaziilor de altă etiologie [23].

Are drept *obiective*:

• reducerea travaliului respirator
• reducerea frecvenței respiratorii
• dezobstrucția bronșică
• ameliorarea capacității de efort [25].

Principalele *mijloace* folosite în realizarea acestor obiective includ:

• evaluarea parametrilor clinici cardio-respiratori (tensiunea arterială, pulsul, frecvența respiratorie), funcționali respiratori (spirometrie, bodypletismografie); evaluări imagistice prin CT toracic cu înaltă rezoluție;

• scala de dispnee mMRC, testul de mers de 6 minute, testul de efort – în cadrul programelor de reabilitare pulmonară;

• teste de evaluare a obstrucției: testul lumânării, al formării bulelor de apă, al apneei, etc.

Pacientul trebuie să fie familiarizat cu toate exercițiile și tehnicile de clearance ale căilor respiratorii, astfel încât să aleagă în mod independent acele metode pe care dorește să le utilizeze în managementul bolii [12].

Metodele de realizare a unei kineziterapii bronșice eficiente sunt complexe [25]:

• educarea tusei; învățarea și utilizarea unei respirații corecte, cu accent pe inspir
• reeducarea respiratorie asistată
• posturi și metode de relaxare: Schultz, Jacobson
• posturi și drenaj postural care să faciliteze evacuarea secrețiilor bronșice și respirația în decubit, ortostatism, așezat
• autodrenajul dacă volumul expectorației este > 50-100 ml/zi
• gimnastica generală și respiratorie
• tehnici de expir forțat [4]
• antrenament individual de efort, după un test de efort prealabil
• spirometrie „incentivă"
• dispozitive tip „flutter"
• compresie pneumatică cu vestă cu vibrații „Vest system" la pacienții cu mucoviscidoză [13]
• drenajul autogen și utilizarea dispozitivelor cu presiunile pozitive expiratorii oscilatorii pot fi alternative atunci când tehnicile de clearance respirator nu sunt eficiente sau acceptate de către pacienți [12].

Drenajul postural trebuie să însoțească toate tehnicile de clearance respirator [12]. Este indicat la pacienții care produc minim 30 ml de spută pe zi. Este mai eficient decât tusea spontană sau voluntară în eliminarea secrețiilor, evitând blocarea conținutului în căile distale. Implică o bună cunoaștere a topografiei bronșiectaziilor, astfel încât poziționarea bolnavului să direcționeze conductele bronșice dilatate în sensul gravitației. O postură adecvată la care se poate asocia percuția toracică, determină după 10-15 minute de respirație adâncă, mobilizarea secrețiilor bronșice în căile respiratorii mari, de unde sunt eliminate mai facil prin tuse. În perioada de exacerbare, drenajul trebuie repetat de mai multe ori pe zi, până la eliminarea secrețiilor stagnante [17].

Eficiența și aderența la tehnicile de clearance respirator trebuie evaluate la aproximativ 3 luni de la prima ședință. Cercetările studiilor din literatură au evidențiat că tehnicile de clearance respirator sunt eficiente la pacienții (adulți și copii) cu bronșiectazii în faza stabilă de boală, îmbunătățind expectorația, simptomele, calitatea vieții și anumiți parametrii ventilatori. Rolul lor în exacerbările bolii rămîne încă necunoscut [26].

3. Reabilitarea pulmonară se indică la pacienții care resimt dispnee care limitează activitățile de rutină, cât și la cei cu ostrucție ventilatorie mode-

rată-severă. Exerciţiile care vizează musculatura inspiratorie se pot asocia programelor de reabilitare [7,12]. Beneficiile reabilitării pulmonare se reflectă în creşterea toleranţei la efort şi a calităţii vieţii [7].

4. Soluţiile hiperosmolare – au rol în ameliorarea clearance-ului şi fluidificarea secreţiilor bronşice. Se folosesc înaintea tehnicilor de clearance respirator, pentru a reduce vâscozitatea şi a uşura expectoraţia [7]. Există însă date limitate care să recomande utilizarea lor de rutină la pacienţii cu bronşiectazii [7, 13]. *Soluţiile saline hipertone*, prin hidratarea cu efect osmotic a secreţiilor aderente şi vâscoase, au modificat consecutiv reologia mucusului şi au determinat scăderea exacerbărilor [8,15]. Când se utilizează pentru prima dată, se recomandă spirometria înainte şi la 5 minute după administrare, pentru a surprinde o eventuală bronhoconstricţie. În acest sens, la pacienţii cu hiperreactivitate bronşică, se recomandă administrarea de bronhodilatatoare beta2-adrenergice inhalatorii înaintea soluţiilor saline [7, 12]. *Pudra uscată de manitol inhalator* 320 mg de 2x/zi , 3 luni, a demonstrat reducerea secreţiilor stagnante şi a exacerbărilor [13, 22].

5. Mucoliticele

ADN-aza umană recombinată (alfa-dornaza inhalatorie, Pulmozyme) reprezintă cel mai eficient agent mucolitic în fibroza chistică, hidrolizând ADN-ul neutrofilelor în fragmente mai mici. Are beneficii clinico-funcţionale, ameliorând simptomele respiratorii şi funcţia pulmonară. Scade rata exacerbărilor, durata spitalizărilor şi perioada de administare a antibioticelor parenteral. Se administrează pe cale inhalatorie, zilnic, câteva luni, sub monitorizare [22]. La pacienţii cu bronşiectazii non-FC, alfa-dornaza inhalatorie nu are beneficii, din contră poate implica riscuri [7]. *Erdosteina*, este un fluidificant al mucusului, cu proprietăţi antioxidante şi imunomodulatoare, care reduce exacerbările şi ameliorează parametrii clinico-funcţionali ventilatori [13].

6. Terapia cu antiinflamatorii

Glucocorticoizii inhalatori nu se utilizează de rutină la pacienţii cu bronşiectazii, decât dacă se asociază cu wheezing sau astm bronşic [7]. În exacerbările acute cu wheezing sau astm asociat, se pot indica corticoizi sistemici, alături de antibioterapie [7, 22]. La copiii cu vârste între 6-13 ani, ibuprofenul oral poate reduce ocazional inflamaţia căilor respiratorii, dar aceste beneficii nu sunt încă clar dovedite la adulţii cu bronşiectazii non-FC care utilizează forma orală sau inhalatorie de AINS [26].

7. Bronhodilatatoarele

Pot fi benefice la pacienţii cu hiperreactivitate bronşică. Dacă testul de reversibilitate la bronhodilatatoare tip beta-2 agonişti sau anticolinergice este pozitiv la spirometrie, se recomandă o cură de bronhodilatoare cu durată scurtă de acţiune. Ele pot fi continuate sau se poate trece la bronhodilatatoare inhalatorii cu acţiune de lungă durată dacă există o ameliorare a simptomelor sau a funcţiei ventilatorii [7, 12]. De asemenea, se pot utiliza înaintea administrării antibioticelor inhalatorii pentru a preveni un posibil bronhospasm [7].

8. Alte medicaţii/terapii

Ventilaţia non-invazivă poate ameliora calitatea vieţii şi poate reduce spitalizările la unii pacienţi cu bronşiectazii şi insuficienţă respiratorie hipercapnică secundară. De asemenea, ventilaţia non-invazivă sau respiraţia în presiune pozitivă intermitentă se pot recomanda pentru a creşte volumul tidal şi a reduce efortul respirator la pacienţii la care fizioterapia standard este dificilă [7].

Oxigenoterapia

Suport nutriţional

Fermenţi pancreatici – mucoviscidoză

Suport psihologic

Tratamentul paliativ, cu suport psihologic, la bolnavii cu mucoviscidoză în stadiul terminal, care nu pot beneficia de transplant din diverse motive, poate oferi o ameliorare a simptomelor şi a calităţii vieţii [22].

c) Tratamentul chirurgical

Este indicat în cazurile cu bronşiectazii localizate, refractare la tratamentul medical sau în situaţiile cu hemoptizii masive, ameninţătoare de viaţă, refractare la embolizări arteriale [7, 22]. Fizioterapia intensivă şi antibioterapia se recomandă 2 săptămâni preoperator [22].

Transplantul pulmonar

Este luat în considerare la pacienţii cu bronşiectazii difuze sau la pacienţii cu fibroză chistică în stadiul

avansat, cu complicații, când tratamentul medicamentos nu mai are beneficiile dorite. Printre indicațiile de transplant pulmonar la acești pacienți se numără: funcția pulmonară redusă (VEMS < 30% din valoare prezisă), hemoptizia masivă, hipertensiunea pulmonară, exacerbările spitalizate pe secțiile de terapie intensivă, insuficiența respiratorie cu necesar de oxigenoterapie și/sau ventilație non-invazivă [22]. Din păcate, este o opțiune cu acces încă limitat pentru pacienții care au această indicație.

BIBLIOGRAFIE

1. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, Murris M, Cantón R, Torres A, Dimakou K, De Soyza A. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. European Respiratory Journal. 2017 Sep 1;50(3)

2. Popescu M, Bronșiectaziile, în: Pneumologie, sub redacția Miron Alexandru Bogdan, București, Ed. Universitară „Carol Davilla", 2008, 261-267

3. Râjnoveanu RM, Recuperarea respiratorie în bronșiectazii și fibroza chistică (mucoviscidoză), În: Kinetoterapie respiratorie: curs pentru asistenți medicali, Ed.Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, 92-98

4. Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. Chronic respiratory disease. 2017 Nov;14(4):377-84

5. Emmon EE, Bronchiectasis, https://emedicine.medscape.com/article/296961-overview

6. Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots DR. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. Chest. 2012 Aug 1;142(2):432-9

7. Barker AF. Clinical manifestations and diagnosis of bronchiectasis in adults

8. Reid LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. Thorax. 1950 Sep;5(3):233

9. Dragomir A., Algortim de diagnsotic în bronșiectazii, în Algoritm de diagnostic în Pneumologie, Ed. Curtea Veche, 2007, 133-141

10. Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. Respiratory medicine. 2007 Jun 1;101(6):1163-70

11. O'Donnell AE. Bronchiectasis. Chest. 2008 Oct 1;134(4):815-23

12. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. Thorax. 2010 Jul 1;65(Suppl 1):i1-58

13. Jimborean G, Ianoși ES, Comes A et al, Pneumologie: recuperarea respiratorie și balneo-fiziokinetoterapia în afecțiunile respiratorii, Ed. University Press, Târgu Mureș, 2013, 126-128

14. King PT, Holdsworth SR, Farmer M, Freezer N, Villanueva E, Holmes PW. Phenotypes of adult bronchiectasis: onset of productive cough in childhood and adulthood. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2009 Jan 1;6(2):130-6

15. Ezzati M, Kammen DM. Indoor air pollution from biomass combustion and acute respiratory infections in Kenya: an exposure-response study. The Lancet. 2001 Aug 25;358(9282):619-24

16. King PT, Daviskas E. Management of bronchiectasis. Breathe. 2010 Jun 1;6(4):353-60

17. Bercea O, Bronșiectaziile, în: Medicină Internă, sub redacția Gherasim L., Ed. Medicală, 1998, Vol. 1, 104-111

18. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, Flower CD, Bilton D, Keogan MT. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000 Oct 1;162(4):1277-84

19. Angrill J, Agusti C, De Celis R, Rano A, Gonzalez J, Sole T, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R, Torres A. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. Thorax. 2002 Jan 1;57(1):15-9

20. Murray MP, Turnbull K, MacQuarrie S, Hill AT. Assessing response to treatment of exacerbations of bronchiectasis in adults. European Respiratory Journal. 2009 Feb 1;33(2):312-8

21. Cîlț C, Crișan A, Supurațiile pulmonare – mucoviscidoza, în Tratat de reabilitare pulmonară, Tudorache V, Lovin S, Friesen M, Timișoara, Ed. Mirton, 2009, 293-300

22. Chang AB, Bell SC, Torzillo PJ, et al. Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand Thoracic Society of Australia and New Zealand guidelines. Med J Aust 2015; 202:21

23. Brodt AM, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. European Respiratory Journal. 2014 Aug 1;44(2):382-93

24. Kapur N, Chang AB. Oral non steroid anti-inflammatories for children and adults with bronchiectasis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007(4)

12

SUPURAȚIILE PULMONARE. PNEUMONII NECROTIZANTE. ABCESUL PULMONAR

Ana Florica Chiș

Definiție și clasificare. Există numeroase definiții acceptate. Astfel, supurațiile pulmonare sunt definite fie ca necroza parenchimului pulmonar cauzată de infecție bacteriană, fie ca distrucția acută a plămânului (parenchim, bronșii sau pleură) cu formare de puroi la aceste niveluri. Empiemul pleural și bronșiectaziile au fost tratate în capitole distincte. În continuare ne vom referi la supurațiile pulmonare caracterizate prin 3 elemente majore: infecție cauzată de bacterii, paraziți sau fungi, sindrom clinic de bronhoree purulentă (peste 50 ml/24 ore), inflamație a parenchimului sau a traiectelor bronșice.

Există variate clasificări, cele mai importante fiind prezentate în tabelul 12.1.

Etiologia supurațiilor pulmonare cuprinde germeni anaerobi, aerobi, fungi sau paraziți, frecvent în etiologia abceselor pulmonare fiind întâlnită o floră polimorfă. Tabelul 12.2 prezintă o sinteză a germenilor cel mai des identificați în etiologia supurațiilor pulmonare [2].

Există anumiți factori favorizanți pentru apariția supurațiilor pulmonare, cu mici diferențe între adulți și copii. Acești factori sunt prezentați în tabelul 12.3.

Tabel 12.1. Clasificarea supurațiilor pulmonare [1]

Criterii de clasificare		
Condiții de apariție	*Primitive*	Parenchim/bronșii indemne
	Secundare	Formațiuni tumorale
		Chisturi
		Corp străin
Etiologie	*Bacteriene*	Bacterii aerobe
		Bacterii anaerobe
		Micobacterii
	Fungice	
	Parazitare	
Localizare	*Pulmonare*	Parenchim pulmonar
	Bronșice	Frecvent bronșiectazii
Evoluție	*Acute*	
	Cronice	
Patogeneză	*Bronhogene*	Aspirație
	Hematogene	Septicemie
	Contiguitate	Transdiafragmatic, transtoracic

Tabel 12.2. Etiologia supurațiilor pulmonare

Germeni	Reprezentanți
Bacterii anaerobe	Fusobacterium, Peptostreptococcus, Bacteroides, Veilonella, Clostridium
Bacterii aerobe	Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas, Enterobacter, Actinomyces, Nocardia, Legionella, Serratia, Pneumocystis carinii
Fungi	Hystoplasma, Blastomyces
Paraziți	Amoeba

A. Pneumoniile necrotizante

Sunt caracterizate prin inflamație la nivel pulmonar, cu arii de consolidare, necroză periferică și dezvoltarea de multiple leziuni cavitare [4]. Pneumonia necrotizantă este considerată o complicație rară și severă a pneumoniilor comunitare și se poate complica, la rândul ei, cu formarea abceselor pulmonare. Patogeneza leziunilor pre-necrotice include: prezența toxinelor, vasculita și trombozele venoase [5,6]. Țesutul necrotic reduce traversarea antibioticului spre zonele afectate, rezultând în apariția complicațiilor precum: fistulă bronhopleurală, empiem, șoc septic, cangrena pulmonară sau deces [7].

Agenți etiologici

În multe cazuri agentul cauzal nu poate fi identificat, suspiciunea de pneumonie necrotizantă apare în cazul unui sindrom febril prelungit în ciuda antibioterapiei empirice inițiate. Cel mai frecvent incriminat germen este *Streptococcus pneumoniae*, urmat de *Staphylococcus aureus*. Mai rar întâlnite sunt: *Mycoplasma pneumoniae, Peptostreptococcus, Fusobacterium, Veillonella, Prevotella melaninogenica* (în special în cazul pneumoniilor de aspirație) [8]. Micobacteriile atipice pot reprezenta de asemenea o cauză a pneumoniilor necrotizante.

Patogeneza

Pneumonia necrotizantă apare ca o consecință a inflamației severe care cuprinde un grup de alveole sau chiar un lob întreg, rezultând în afectarea importantă a parenchimului pulmonar și apariția necrozei tisulare. Dezvoltarea abcesului pulmonar, frecvent

Tabel 12.3. Etiologia supurațiilor pulmonare la adulți și la copii [1,3]

Adulți		Copii	
Afecțiuni pulmonare preexistente	Fibroză chistică	Compresiune externă	Adenopatii hilare
	Bronșiectazii		Tumori
	Obstrucții bronșice		Chiste
Aspirație	Tulburări deglutiție	Malformații congenitale	Atrezie bronșică
	Inconștiență		Stenoză bronșică
	Vărsături		Chist adenomatoid congenital
	Chirurgie ORL		Chist bronhogen
	Focare dentare		Sechestrație intralobară
Diseminare hematogenă	Sepsis (urinar, abdominal, pelvin)	Deficite imunologice	Deficite limfocit B
	Endocardite infecțioase		Boli cronice granulomatoase
	Tromboflebite septice		Deficite limfocit T
Plăgi toracice infectate		Afectare a clearance-ului	Fibroza chistică
			Dischinezie ciliară
			Bronșiectazii postinfecțioase
Imunodeficiențe	Primare	Microaspirații	Sindroame disfagice
	Câștigate (neoplasm, DZ)		Fistula eso-traheală
		Obstrucție endobronșică	Corp străin
			Granulom endobronșic
		Altele	Traheobronhomalacie, boli neuromusculare

insidioasă, apare chiar și în pofida tratamentului antibiotic, însă deseori se petrece atunci când acesta este întârziat sau inadecvat [8].

Manifestări clinice. Cuprind în principal manifestările pneumoniei și sunt caracteristice germenului implicat. În general un pacient cu pneumonie necrotizantă prezintă:

- stare generală alterată
- sindrom febril prelungit
- stare septică
- tuse productivă
- hemoptizie
- dispnee
- durere toracică
- simptome nespecifice: rinoree, odinofagie, limfadenopatii, inapetență, letargie [9,10].

Investigații paraclinice. Explorările imagistice

Radiografia poate fi utilă în aprecierea dezvoltării cavităților, însă subestimează extensia leziunilor de condensare, în circa 20% din cazuri [11]. Examenul computer tomografic al toracelui cu substanță de contrast reprezintă procedura standard de evaluare a pneumoniilor necrotizante. Se vor evidenția ariile de consolidare pneumonică și zonele de necroză a parenchimului pulmonar [12,13]. În același timp, examenul computer tomografic poate pune în evidență prezența corpilor străini, a formațiunilor tumorale, a malformațiilor preexistente.

Ultrasonografia cu modul Doppler și-a dovedit utilitatea în evaluarea pneumoniilor necrotizante și are avantajul repetabilității, al costului redus, al absenței iradierii [14].

Fibrobronhoscopia poate fi utilă din punct de vedere diagnostic (deși cu un procent mic de pozitivare a aspiratului bronșic/lavajului bronșioloalveolar) dar și terapeutic (drenaj sau extracție corp străin).

Tratamentul în Pneumonia necrotizantă. Principala abordare constă în antibioterapia prelungită (minim 4 săptămâni sau cel puțin două săptămâni de la remisia sindromului febril). Ca și opțiuni antibiotice regăsim: clindamicina, penicilinele, ampicilina-sulbactam, vancomicina, linezolid, ticarcilina, tazobactam, piperacilina, metronidazol. În cazul existenței colecției pleurale, drenajul acesteia trebuie efectuat. Tratamentul chirurgical este rezervat cazurilor în care tratamentul farmacologic eșuează sau în cazul apariției complicațiilor [15,16].

Prognostic și complicații. Majoritatea pneumoniilor necrotizante la copiii și adulții imunocompetenți au un răspuns bun la antibioterapie. Ca și complicații, pot apărea: hemoragii intracavitare, extensia infecției la alte zone pulmonare, empiemul pleural, fistula bronho-pleurală, abcesele cerebrale, septicemia, decesul.

B. Abcesul pulmonar

Definiție și epidemiologie. Abcesul pulmonar reprezintă cea mai frecvent întâlnită formă a supurațiilor pulmonare. Abcesul pulmonar este caracterizat prin arii bine circumscrise de inflamație de tip supurativ cu puroi și detritusuri necrotice, care evoluează spre cavitație și, odată cu formarea unei bronșii de drenaj duce la apariția nivelului hidroaeric decelat radiografic [1,17]. Din punct de vedere epidemiologic incidența și mortalitatea abceselor pulmonare au scăzut odată cu introducerea și disponibilitatea largă a antibioterapiei, în era preantibiotică mortalitatea fiind de circa 75% [18]. Cu toate acestea, există situații, în special la pacienții vârstnici și la cei imunocompromiși, în care abcesele prezintă complicații severe, amenințătoare de viață [19].

Etiologia abceselor pulmonare include floră bacteriană polimorfă aproape în toate cazurile, în peste 90% din cazuri aceasta putând fi identificată prin examenul bacteriologic al sputei [20,21].

Bacteriile aerobe frecvent implicate în etiologia abcesului pulmonar sunt [1,17,22]:

- *Staphylococcus aureus*
- *Klebsiella spp*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus viridans*
- *Haemophilus influenza*
- *Acinetobacter spp*
- *Escherichia coli*
- *Seratia spp*
- *Legionela spp*

Bacteriile anaerobe frecvent implicate în etiologia abcesului pulmonar sunt:

- *Bacteroides fragilis*
- *Clostridium spp*

- *Fusobacterium capsulatum*
- *Fusobacterium necrophorum*
- *Peptostreptococcus*
- *Streptococi microaerofili*

Alți germeni implicați în etiologia abcesului pulmonar:

- *Mycobacterium spp*
- *Aspergillus*
- *Blastomyces*
- *Histoplasma*
- *Cryptococcus*
- *Coccidioides*
- *Entamoeba histolytica*
- *Nocardia spp*
- *Actinomyces spp.*

Patogenie. Există câteva modalități prin care agentul infecțios ajunge în plămân. Dintre acestea, cea mai importantă este *aspirația conținutului orofaringian* în plămâni, în condițiile în care sunt afectate mecanismele tusei și deglutiției. Saliva este bogată în bacterii anaerobe. La persoane cu infecții dentare și periorodontale, gingivite, această concentrație crește de zeci de mii de ori. Se cunoaște că mici cantități de salivă sunt aspirate în plămân în timpul somnului la 45% din persoanele sănătoase și aprox. 75% din pacienții cu stare de conștiență alterată. Pacienții susceptibili la aspirația conținutului orofaringian sunt cei cu stare de constiență alterată, cu reflexe de tuse diminuate (consum de alcool sau de droguri în mod excesiv, come diabetice, crize epileptice, traumatisme craniocerebrale) [1,18].

Tulburările de deglutiție pot favoriza aspirația în diferite condiții: stricturi esofagiene, benigne/maligne, afecțiuni neuromusculare (pareze, achalazie).

Prin aspirarea conținutului orofaringian, se produc pneumonii necrotizante care pot duce la formarea abceselor pulmonare iar, dintre acestea, 75% sunt localizate în segmentele posterioare ale lobului superior drept sau segmentele apicale ale ambilor lobi inferiori [21] – aceste segmente fiind cele mai afectate în poziția de clinostatism, datorită gravitației.

Dimensiunile abcesului produs prin aspirație sunt influențate de cantitatea de bacterii din conținutul orofaringian, de pH-ul materialului aspirat, precum și de mecanismele de apărare locală a plămânului. Mecanismele de apărare presupun integritatea clearance-ului mucociliar, afectat în condiții de imunosupresie sau tratamente cu corticosteroizi [21,22].

Celelalte mecanisme de formare a abceselor pulmonare au o importanță redusă și includ:

- diseminarea hematogenă din focare extrarespiratorii,
- propagarea prin contiguitate din focare juxtarespiratorii (spre exemplu, de la abces hepatic amibian).

Evoluție. Există trei faze de evoluție ale abcesului pulmonar, după cum urmează [1]:

a. Faza de constituire – evoluția unei pneumonii spre abcedare, prin trecerea de la alveolita leucocitară la alveolita supurată

b. Faza de vomică – evacuarea conținutului abcesului pulmonar (bronhoree în cantitate mare 100-300 ml/24ore)

c. Faza de focar deschis/drenaj bronșic – presupune existența unei bronșii de drenaj, caracterizat prin cavitație pulmonară cu nivel hidroaeric variabil.

Morfologia abcesului pulmonar. În faza inițială, abcesul pulmonar este o colecție purulentă delimitată de țesut pulmonar densificat inflamator. După stabilirea drenajului bronșic, abcesul apare ca o cavitate cu perete intern anfractuos, acoperit cu magmă purulentă, înconjurat de țesut inflamator necrotic. Histologic, peretele are o structură concentrică (puroi, fibrină, alveolită fibrinoasă sau purulentă, alveolită catarală, zone de țesut de granulație reacțional, zone de scleroză incipientă). Vasele vecine prezintă leziuni de tromboză produse prin inflamație iar bronhiile sunt constant edematiate, infiltrate cu celule rotunde și prezintă modificări de scleroză, mai ales la nivelul peretelui cavitar.

Clasificare. Abcesele pulmonare pot fi clasificate în funcție de anumite criterii, detaliate în tabelul 12.4.

Factorii favorizanți pentru supurațiile pulmonare la adulți și la copii au fost anterior prezentați în tabelul 12.3. Suplimentar, pentru abcesul pulmonar au fost identificate următoarele condiții predispozante:

- obstrucție intestinală
- intervenții stomatologice
- endocardite de cord drept
- abuzul de droguri cu administrare iv

Tabel 12.4. Clasificarea abceselor pulmonare [23,24]

Criteriu clasificare	Tip abces pulmonar
Durată	Acut (< 6 săptămâni)
	Cronic (≥ 6 săptămâni)
Etiologie	Primar (pneumonie necrotizantă, aspirație conținut orofaringian, imunodeficiențe)
	Secundar (obstrucție bronșică – corp străin/ tumoră, afecțiuni pulmonare preexistente)
Cale diseminare	Bronhogenică (malformații congenitale, adenopatii, aspirație conținut orofaringian/ gastric, tumoră bronhopulmonară)
	Hematogenă (sepsis abdominal, endocardită bacteriană)

• canule iv infectate.

Tabloul clinic. Manifestările clinice variază în funcție de boala asociată (obstructie bronșică prin cancer pulmonar, obstrucție esofagiană) sau de mecanismul de producere (aspirație sau pneumonie necrotizantă cu aerobi) [16,18].

Pacienții pot prezenta un istoric sugestiv de aspirație ca de exemplu abuzul de alcool sau de anumite droguri urmate de apariția insidioasă la 1-2 zile a manifestărilor; de cele mai multe ori acestea apar dupa 1-2 săptămâni.

În ***faza de constituire***, debutul poate fi:

• *acut*, de pneumonie bacteriană cu: stare generală alterată, febră, tuse, junghi toracic, dispnee. Abcesele periferice se pot însoți de durere de tip pleuritic

• *insidios*, cu: tuse, expectorație, febră moderată, fără semne care să evoce posibilitatea evoluției spre abcedare.

Durerile toracice accentuate și febra preced ***faza de vomică***, care apare după aproximativ 7 zile de la debut și în absența unui tratament antibiotic. Clinic pacientul prezintă: tuse violentă urmată de evacuarea unei cantități mari de spută purulentă (în jur de 400-600 ml = vomica), cu caracter stratificat, fetidă (în cazul infecției cu anaerobi), hemoptizii, dispnee severă și durere toracică [1,21,22].

Trecerea la ***faza de supurație deschisă*** este însoțită de ameliorarea pasageră a tabloului clinic. În această fază, bronhoreea purulentă (100-300 ml/24ore) este semnul caracteristic și poate asocia: raluri rubcrepitante localizate, febră de tip oscilant, degete hipocratice, anorexie, paloare, scădere în greutate [1,17,21].

În cazul abceselor cronice, întâlnim scădere ponderală și simptome constituționale, iar prin erodarea peretelui unui vas bronșic pot apărea hemoptizii masive, amenințătoare de viață [22].

Sputa poate prezenta următoarele aspecte la examenul macroscopic [9,16,23] (fig. 12.1).

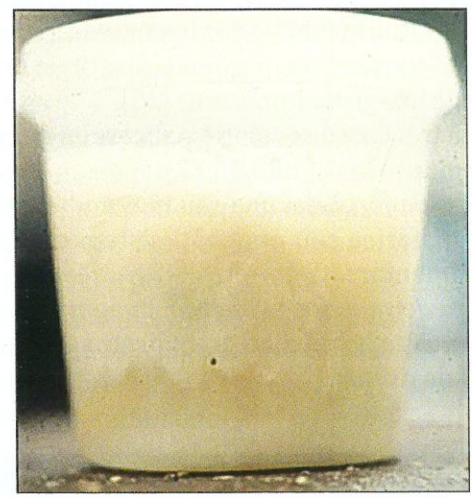


Fig.12.1. Aspectul sputei stratificate în supurațiile pulmonare (Sursă imagine: http://www.meddean.luc.edu/)

• Puroi galben-verzui, omogen, acoperit cu un strat subțire de serozitate spumoasă

• Sputa pluristratificată, când asociază hipersecretie bronșică importantă

• Spută purulentă intermitent sau constant hemoptoică

• Fetiditatea (prezentă la aproximativ 50% din cazuri) – în etiologia anaerobă.

La examenul obiectiv general și al aparatului respirator semnele fizice sunt nespecifice [1,16,23]. Pot fi prezente:

• Murmur vezicular înăsprit,

• Submatitate,

• Raluri umede și frecături pleurale,

- Suflu amforic sau cavernos (asociat sindromului cavitar tipic),
- Degete hipocratice,
- Parodontoză,
- Gingivite.

Examene paraclinice

Exameul radiologic. Aspectul clasic al unui abces pulmonar este reprezentat de o cavitate cu nivel hidro-aeric cu contur gros, ax mare vertical și nivel de lichid orizontal. În general, abcesele au formă rotundă și apar atât în proiecțiile frontale, cât și în cele laterale (fig. 12.2, 12.3, 12.4). Variabilitatea dimensiunii cavității și a nivelului lichidian de la un examen la altul, în funcție de alternanțele retenției și drenajului conținutului purulent, constituie un semn diagnostic imagistic important [25].

Există trei faze de evoluție a abcesului pulmonar, după cum urmează [1,25,26,27]:

În *faza de formare*: una sau mai multe opacități omogene sferice sau opacități sistematizate uni/pluri-segmentare.

În *faza de supurație deschisă*: imaginea hidroaerică, nivelul de lichid fiind un indicator al existenței bronșiei de drenaj.

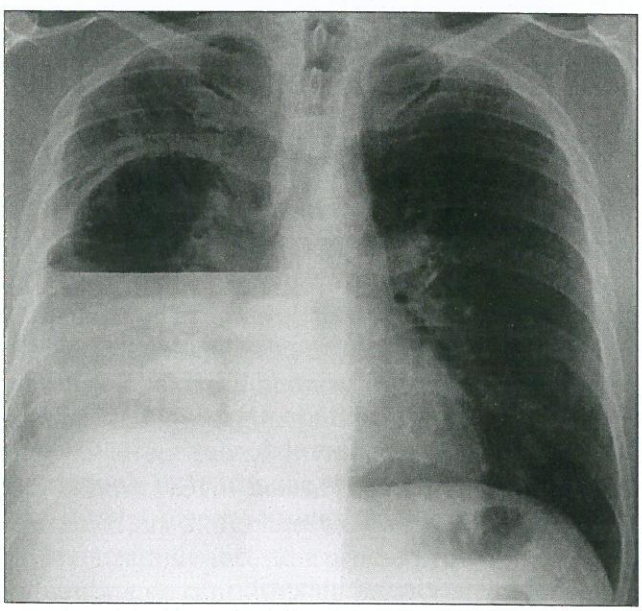


Fig.12.2. Abces pulmonar drept masiv, incidență postero-anterioară (sursă imagine: arhiva personală)

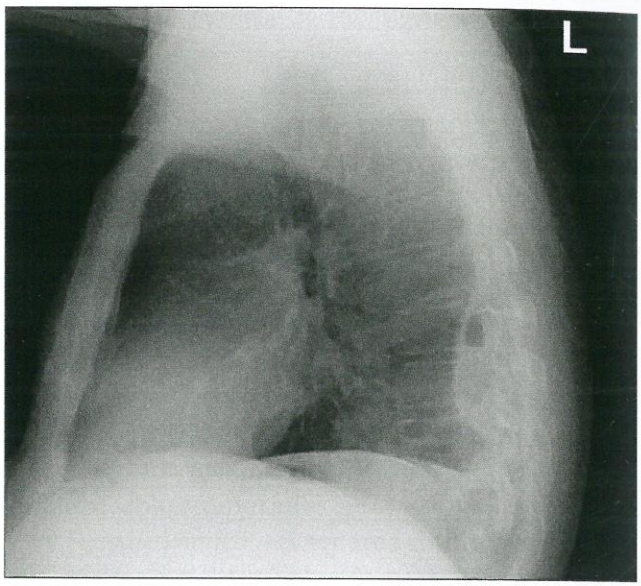


Fig.12.3. Abces pulmonar subpleural, incidență latero-laterală stângă (sursă imagine: arhiva personală)

În *faza de vindecare*: subțierea peretelui cavității, scăderea în dimensiuni a acesteia, resorbția completă.

Abcesele primitive sunt unice in 60-80% din cazuri și au ca localizare selectivă segmentele posterioare ale lobilor superiori și segmentele apicale ale lobilor inferiori (segment VI - Fowler) plămânul drept fiind mai frecvent afectat decât cel stâng. Localizarea în segmentele declive sugerează microaspirarea de germeni anaerobi. Dimensiunile sunt de obicei de 3-5 cm însă pot fi și gigante, multiloculare, cu câteva niveluri de lichid în cadrul unei singure opacități [22,25].

Examenul computer tomograf se indică atunci când radiografia toracică convențională are aspect ambiguu. Aceasta constituie cea mai sensibilă și specifică modalitate imagistică pentru diagnosticarea unui abces pulmonar precum și pentru stabilirea etiologiei abcesului pulmonar (neoplazie). Este indicată asocierea substanței de contrast pentru a diferenția abcesul de țesutul pulmonar consolidat din vecinătate [26,27].

Analize de laborator

Examenul de spută și culturile din spută sunt examene de rutină, efectuate la toți pacienții, însă

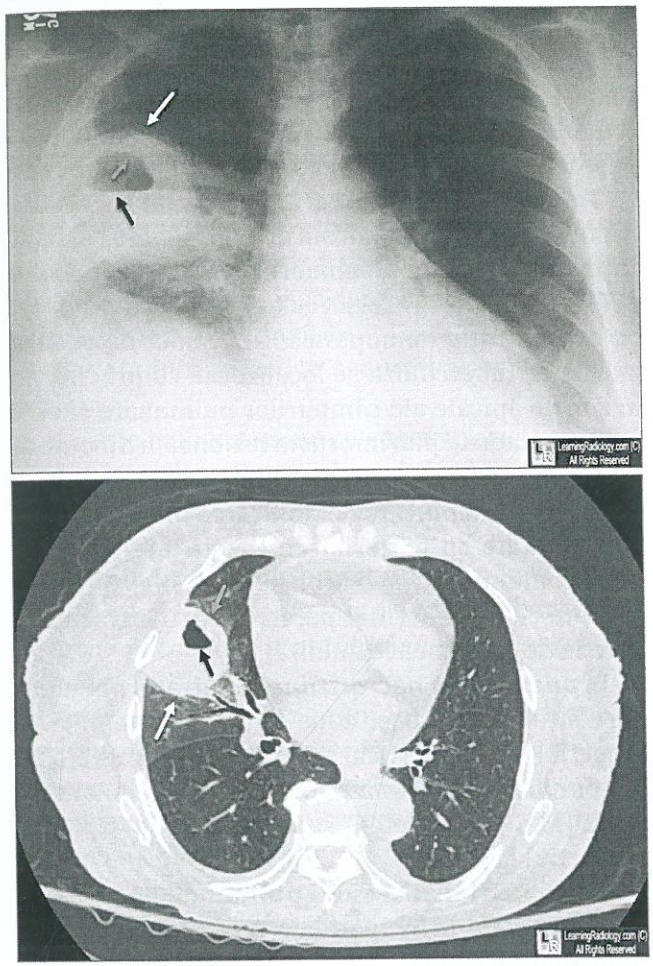


Fig.12.4. Abces drept – radiografie postero-anterioară (sus) și imagine CT torace (jos). Legendă: structura unui abces pulmonar cuprinde: peretele subțire (săgeata albă) delimitat de o margine netedă rotundă (săgeata gri). Este prezent un nivel hidro-aeric (săgeata neagră). (Sursă imagine: www. Learning radiology.com)

antibioterapia empirică va fi inițiată înainte de aflarea rezultatelor.

Hemoleucograma – nespecifică, posibil leucocitoză cu predominanța polimorfonuclearelor neutrofile.

Hemoculturile – utile în special în cazul abceselor pulmonare metastatice.

În ultimii ani, *fibrobronhoscopia* a devenit o metodă de investigație diagnostică indispensabilă în managementul patologiilor pulmonare. Datorită accesibilității crescute poate oferi imagini în teritoriile distale; este importantă în principal pentru excluderea unei obstrucții principale a bronhiei printr-o tumoră sau corp străin. Cel puțin 10% din abcesele pulmonare sunt secundare cancerelor bronșice descoperite bronhoscopic [21]. De asemena, este utilă pentru obținerea unor aspirate endoscopice în vederea examenului citologic, micologic, culturii bacteriologice pentru identificarea germenilor cauzali [1,20,22].

Principalele indicații ale fibrobronhoscopiei sunt reprezentate de [1,21]:

- prezentare atipică
- absența febrei
- leucopenie ($L < 11.000/mm^3$)
- absența manifestărilor sistemice
- evoluția fulminantă
- absența factorilor predispozanți pentru aspirație
- localizarea atipică a abcesului
- lipsa de răspuns la taratmentul antibiotic
- prezența de adenopatii mediastinale
- suspiciune de neoplasm bronhopumonar
- suspiciune de corpi străini.

Diagnosticul pozitiv in abcesul pulmonar. Etapele diagnosticului sunt următoarele:

- suspiciune clinică
- examen radiologic
- bilanț bioumoral
- examen microbiologic

Semne de prezumție

Prima etapă în diagnostic o reprezintă anamneza care se bazează pe *istoricul sugestiv de aspirație* de conținut oral sau gastric sau existența unor surse endogene de bacterii anaerobe.

Din punct de vedere clinic, simptomul dominant este reprezentat de *bronoreea purulentă*.

Ulterior, examenul imagistic poate pune în evidență *leziuni necrotice cavitare sugestive*.

Semnele de certitudine sunt reprezentate de:

- fetiditatea sputei
- examenul bacteriologic
- răspunsul prompt la Penicilină (sau Metronidazol) [1]

Diagnosticul diferențial. În cazul formei comune de abces pulmonar, diagnosticul diferențial se concentrează pe diagnosticul etiologic al unei cavități pulmonare. Cele mai frecvente situații care

impun diagnosticul diferențial cu abcesul pulmonar sunt [1,20,22,25,29]:

Cancer pulmonar excavat. Pacienții cu tumori bronșice nu au istoric de aspirație și leziunile nu sunt situate neaparat în segmentele de elecție pentru abcesul pulmonar. Sputa purulentă și febra sunt mai frecvente în abcesul pulmonar și răspund la tratamentul antibiotic. Pe radiografia pulmonară cavitatea se dezvoltă excentric, are pereți groși, neregulați.

Empiemul închistat. În acest caz este utilă examinarea imagistică: computer tomografia; în empiem peretele este subțire, neted, fără reacție inflamatorie în jur, parenchimul pulmonar fiind normal, eventual cu compresiune extrinsecă. Empiemul formează, în cele mai multe cazuri o imagine lentiformă, iar abcesul este de formă rotundă în toate proiecțiile.

Pneumatocele (Bule de emfizem) infectate cu nivel de lichid. Starea clinică a pacientului este bună, comparativ cu imaginea radiologică. Marginile bulei sunt adesea subțiri pe examinarea imagistică radiografică sau computer tomografie.

Leziuni pulmonare congenitale infectate. Chisturile bronhogenice congenitale pot fi imposibil de diferențiat de abcesele pulmonare.

Chist hidatic suprainfectat. Diagnosticul trebuie suspectat la crescătorii de animale. Investigații precum: aglutinarea pe Latex, Reacția de fixare a compelementului, testele ELISA detectează prezența anticorpilor în ser.

Hematomul pulmonar. Traumatismele la nivelul toracelui în antecedente pot sugera diagnosticul. În cazul existenței expectorației sputa nu este purulentă iar rezoluția spontană a hematomului se produce în câteva săptămâni.

Leziunile pneumoconiotice excavate se întâlnesc uneori la persoane cu expuneri profesionale în antecedente, factor reumatoid prezent în sânge, cu sau fără prezența fenomenelor de artrită.

Hernia hiatală. Diagnosticul este sugerat de dublul contur cardiac pe imaginea radiologică postero-anterioară iar pe profil existența camerei cu aer a stomacului posterior de cord, adesea cu nivel de lichid.

Metastaze pulmonare. Clinic sunt în general asimptomatice cu sindrom de impregnare neoplazică; hemoptizia și pneumotoracele sunt cele mai frecvente manifestări clinice. Din punct de vedere imagistic, atât pe radiografie-incidența postero-anterioară cât și pe computer tomograf apar ca și leziuni rotunde, de dimensiuni variabile, bine delimitate, dispuse mai ales la periferia parenchimului pulmonar.

Tuberculoza pulmonară. Din punct de vedere clinic, se descrie un sindrom de impregnare bacilară (transpirații profuze, subfebrilități, scădere ponderală cu inapetență) asociat cu tuse productivă uneori cu expectorație hemoptoică. Din punct de vedere imagistic, tuberculoza se localizează cu predilecție în zonele apicale ale câmpurilor pulmonare și este caracterizată de plurimorfism lezional în dinamică:

- opacități nodulare
- leziuni ramificate de tipul „tree in bud"
- cavitate cu material de cazeificare, ulterior după comunicarea cu o bronșie de drenaj, devine o cavitate cu nivel aeric și pereți subțiri/îngroșați în funcție de vechimea leziunilor.

În ***pneumonia necrotizantă*** infiltratul pneumonic conține numeroase zone de dimensiuni mici de hipertransparență. Ocazional, aspectul radiologic se complică cu revărsate (empieme) sau pneumotorax (Mai multe detalii sunt descrise la capitolul respectiv) [1]

Tratamentul abcesului pulmonar

Obiectivele principale ale tratamentului sunt reprezentate de [1]:

- distrugerea florei bacteriene patogene,
- drenajul focarului supurativ pulmonar,
- ablația chirugicală a leziunilor cronicizate,
- înlăturarea cauzelor primare ale abcesului pulmonar.

Având în vedere că majoritatea abceselor pulmonare sunt produse prin aspirație și provocate de anaerobi, în tratamentul lor, antibioticele de elecție sunt cele cu spectru larg anaerob.

Penicilina G este bactericidă, cu toxicitate redusă, însă inactivă pe grupul Bacteroides. Se recomandă doze mari (10-20 milioane UI/zi) cu administrare intravenoasă. Din această cauză se folosește în asociere cu ***Metronidazol***, bactericid activ inclusiv pe *Bacteroides spp* și *Clostridium spp*. Acesta din urmă se poate administra fie i.v fie pe cale orală, în medie 2 g/zi (500 mg la 8 ore).

Clindamicina poate fi folosită la pacienții alergici sau la cei care nu răspund la Penicilină. Aceasta are acțiune bacteriostatică pe anaerobi, inclusiv pe grupul Bacteroides. Dozele obișnuite sunt de 600 mg administrată i.v. la 6-8 ore 5 zile, apoi 300 mg per os la 6 ore încă 5 zile. Utilizarea ei este limitată de efectul seundar major: colita pseudomembranoasă.

Cloramfenicolul este activ împotriva majorității speciilor de anaerobi, însă datorită toxicității hematologice este mai puțin utilizat [1,18,24].

Alte antibiotice active asupra bacteriilor anaerobe:

- Unele betalactamine cu spectru larg (Carbenicilina, Ticarcilina, Piperacilina, Azlocilina)
- Cefoxitina
- Imipenem
- Peniciline + Inhibitori de Beta-Lactamaze (Amoxicilină/Clavulanat, Ampicilină/Sulbactam)

Aminoglicozidele sunt total inactive asupra anaerobilor.

În cazul abceselor pulmonare nozocomiale, spectrul antibiotic trebuie lărgit pentru acoperirea germenilor gram negativi aerobi, precum: Klebsiella, Pseudomonas. În aceste cazuri se poate recurge la asocieri medicamentoase:

- Penicilina G+ Metronidazol+ Aminoglicozid
- Beta-lactamină cu spectru larg+ Metronidazol+ Aminoglicozid

În cazul supurațiilor pulmonare secundare, în care flora patogenă este aerobă sau mixtă, este necesară asocierea de antibiotice cu spectru larg aerob și anaerob [1].

Tratamentul intensiv se administrează în medie 10-15 zile și, în caz de raspuns favorabil, dozele pot fi reduse. Durata medie a tratamentului este de 4-6 săptămâni. În unele cazuri acesta poate fi însă prelungit la 8-10 săptămâni.

Ca mijloace complementare, în funcție de particularitatea cazului, se pot utiliza: brohodilatatoare, soluții de reechilibrare hidroelectrolitică, oxigenoterapie, tehnici de drenaj prin kinetoterapie respiratorie.

Fizioterapia cu drenaj postural este utilă pacientului pentru evacuarea materialului purulent, pentru prevenirea retenției puroiului în focare, reducerea fenomenelor septice și facilitarea acțiunii antibioticelor [1,17,19,27].

Criteriile eficacității tratamentului sunt:

- ameliorare clinică: dispariția bronhoreei purulente și fetidității sputei
- semne imagistice: clarificarea opacităților radiologice.

Eșecul tratamentului se poate datora [1,19,24]:

- utilizare incorectă a antibioterapiei: selecția inadecvată a antibioticelor sau dozajul lor incorect
- persistența factorului favorizant: aspirația recurentă
- dimensiunea: cavități mari (peste 6 cm cu pereți groși)
- comorbidități
- statusul imunitar al organismului.

Tratamentul chirugical este rezervat abceselor pulmonare cronicizate, după minim 3 luni de tratament medical ineficient. În prezent, proporția abceselor pulmonare care necesită intervenții chirugicale este redusă (sub 5%). Cea mai frecventă indicație pentru lobectomie este suspiciunea că abcesul este, de fapt,un carcinom excavat [1,18].

Evoluție. Prognostic. Înainte de era antibioticelor, peste 50% din abcesele pulmonare se cronicizau, evoluând spre pioscleroză pulmonară ireversibilă. Adiminstrarea terapiei precoce cu antibiotice a infecțiilor rspiratorii a dus la o reducere drastică și rapidă a incidențelor abceselor pulmonare. Prognosticul depinde de terenul care afavorizat dezvoltarea supurației cât și de precocitatea diagnosticului [19,23]. Mortaliatea variază între 10-15%. Vindecarea se poate face fără sechele [1].

Principalele sechele, chiar și în condițiile administrării unui tratament antibiotic sunt:

- bronșiectaziile reziduale
- cavitatea reziduală
- pahipleurita retractilă [18,24].

BIBLIOGRAFIE

1. Bogdan MA et al, Pneumologie, Editura universitară Carol Davila, București, 2008, 1:122-132

2. Petty TL, Mitchell RS. Suppurative Lung Diseases. Medical Clinics of North America. 1967 Mar;51(2):529-40

3. Redding GJ, Carter ER. Chronic Suppurative Lung Disease in Children: Definition and Spectrum of Disease. Front Pediatr [Internet]. 2017 Feb 27 [cited 2021 Jul 25];5. Available from: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2017.00030/full

4. Chatha N, Fortin D, Bosma KJ. Management of necrotizing pneumonia and pulmonary gangrene: a case series and review of the literature. Can. Respir. J. 2014; 21: 239-45

5. Tsai YF, Ku YH. Necrotizing pneumonia: a rare complication of pneumonia requiring special consideration. Curr. Opin. Pulm. Med. 2012; 18: 246-52

6. Hammond JM, Lyddell C, Potgieter PD, Odell J. Severe pneumococcal pneumonia complicated by massive pulmonary gangrene. Chest 1993; 104: 1610-2

7. Seo H, Cha S-I, Shin K-M, Lim J-K, Yoo S-S, Lee J, et al. Clinical relevance of necrotizing change in patients with community-acquired pneumonia: Necrotizing pneumonia. Respirology. 2017 Apr;22(3):551-8

8. Mani CS. Acute Pneumonia and Its Complications. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Elsevier; 2018,.p. 238-249.e4

9. Tan TQ, Seilheimer DK, Kaplan SL. Pediatric lung abscess: clinical management and outcome. Pediatr Infect Dis J. 1995;14:51-55

10. Mansharmani N, Balachandran D, Delaney D. Lung abscess in adults: clinical comparison of immunocompromised to non-immunocompromised patients. Respir Med. 2002;96:178-185

11. Stark DD, Fedrele MP, Goodman PC. Differentiating lung abscess from empyema: radiology and computed tomography. AJR Am J Roentgenol. 1983;141:163-168

12. Pande A, Nasir S, Rueda AM, Matejowsky R, Ramos J, Doshi S, Kulkarni P, Musher DM. The prevalence of necrotizing changes in adults with pneumococcal pneumonia. Clin. Infect. Dis. 2013; 54: 10-6

13. Hodina M, Hanquinet S, Cotting J, Schnyder P, Gudinchet F. Imaging of cavitary necrosis in complicated childhood pneumonia. Eur. Radiol. 2002; 12: 391-6

14. Chen HJ, Yu YH, Tu CY. Ultrasound in peripheral pulmonary air-fluid lesions: color Doppler imaging as an aid in differentiating empyema and abscess. Chest. 2009;135:1426-1432

15. DeLeo FR, Otto M, Kreiswirth BN. Community-associated methicillin resistant Staphylococcus aureus. Lancet. 2010;375(9725):1557-1568

16. Hoffer FA, Bloom DA, Colin AA, Fishman SJ. Lung abscess versus necrotizing pneumonia: implications for interventional therapy. Pediatr Radiol. 1999;29:87-91

17. Kuhajda I, Zarogoulidis K, Tsirgogianni K, et al. Lung abscess-etiology, diagnostic and treatment options. Ann Transl Med. 2015;3(13):183

18. Schweigert M, Dubecz A, Stadlhuber RJ, et al. Modern history of surgical management of lung abscess: from Harold Neuhof to current concepts. Ann Thorac Surg 2011;92:2293-7

19. Hirshberg B, Sklair-levi M, Nir-paz R et-al. Factors predicting mortality of patients with lung abscess. Chest. 1999;115 (3): 746-50

20. Yazbeck MF, Dahdel M, Kalra A, et al. Lung abscess: update on microbiology and management. Am J Ther 2014;21:217-21

21. Stock CT, Ho VP, Towe C, et al. Lung abscess. Surg Infect (Larchmt) 2013;14:335-6

22. Mohapatra MM, Rajaram M, Mallick A. Clinical, Radiological and Bacteriological Profile of Lung Abscess - An Observational Hospital Based Study. Open Access Maced J Med Sci. 2018;6(9):1642-1646

23. Puligandla PS, Laberge JM. Respiratory infections: pneumonia, lung abscess, and empyema. Semin Pediatr Surg 2008;17:42-52

24. Takayanagi N, Kagiyama N, Ishiguro T, Tokunaga D, Sugita Y. Etiology and Outcome of Community-Acquired Lung Abscess. Respiration. 2010;80(2):98-105

25. Collins J, Stern EJ. Chest radiology, the essentials. Lippincott Williams & Wilkins. (2007) ISBN:0781763142

26. Stark DD, Federle MP, Goodman PC et-al. Differentiating lung abscess and empyema: radiography and computed tomography. AJR Am J Roentgenol. 1983;141 (1): 163-7. AJR Am J Roentgenol (abstract) - Pubmed citation

27. Vansonnenberg E, D'agostino HB, Casola G et-al. Lung abscess: CT-guided drainage. Radiology. 1991;178 (2): 347

28. Collins J, Stern EJ. Chest radiology, the essentials. Lippincott Williams & Wilkins. (2007) ISBN:0781763142

29. Dr Joachim Feger, Abhi Datir et al. Lung abscess. https://radiopaedia.org/articles/lung-abscess

13

MICOZELE RESPIRATORII

Adriana Părău

Considerații generale

Din punct de vedere etiopatogenetic micozele pulmonare pot fi clasificate în două categorii.

1.Micozele endemice produse de fungi primitiv-patogeni din genurile: *Histoplasma, Coccidioides* și *Blastomyces*, ce apar în anumite zone geografice, la indivizi cu imunitate nealterată, în legătură cu anumite profesiuni.

2.Infecții oportuniste produse de fungi ubiquitari, condiționat-patogeni și care determină îmbolnăviri pe fond de imunodeficiență celulară a gazdei este categoria cea mai importantă pentru zona noastră geografică. Genurile implicate sunt: *Aspergillus, Candida, Mucor, Cryptococcus neoformans* și *Pneumocystis jiroveci*. Alte genuri precum: *Geotrichum, Alternaria, Penicillium*, pot fi implicate în pneumonite de hipersensibilizare (alveolite alergice) [1].

Interesul acordat infecțiilor fungice a crescut în ultimii ani, ca o consecință a creșterii numărului de îmbolnăviri, în paralel dezvoltându-se noi protocoale de diagnostic și noi antibiotice antifungice.

Epidemiologia generală a infecțiilor fungice [2]

Procesul epidemiologic implică patru elemente: sursa de infecție, calea de transmitere, poarta de intrare și receptivitatea gazdei.

- ***Sursa de infecție*** – Poate fi exogenă sau endogenă.

Fungii patogeni au sursa de infecție exogenă. Acestia determină îmbolnăviri la organisme imunocompetente, în anumite zone geografice și în legătură cu anumite profesiuni, determinând mici „epidemii". Astfel sunt așa numitele micoze endemice: histoplasmoza, blastomicoza și coccidioidomicoza, care înafara arealului geografic cunoscut apar doar ca patologie „de import".

Fungii condiționat-patogeni (oportuniști) au sursă exogenă predominant și secundar endogenă, sunt larg răspândiți pe tot globule si determină îmbolnăviri doar în condiții de imunosupresie a gazdei. Sursa endogenă este caracteristică fungilor condiționat patogeni din genul *Candida* și *Geotrichum* [2].

Calea de transmitere

- *Respiratorie*: este cea mai frecventă în micozele respiratorii și evidentă la fungii cu sursa predominant exogenă, prin spori.
- *Digestivă*: în micoze cu sursă endogenă și discutabilă pentru cea exogenă.
- *Cutanată*: prin leziuni ale pielii (sporotricoza, blastomicoza).

- *Genitală*: rar, în candidoze.
- *Iatrogenă*: cale care devine tot mai importantă pe măsura dezvoltării mijloacelor invazive de diagnostic și tratament: injecții subcutane, intravenoase (iv) (diabet zaharat, toxicomani), catetere iv, intrarahidiene, transtraheale, chirurgia cardiovasculară, de transplant, etc.

Receptivitatea gazdei – organismul uman. Implică *rezistența specifică și nespecifică* față de infecție.

În cazul fungilor patogeni (micoze endemice)

Rezistența nespecifică poate fi alterată, influențată de următorii factori:

- regiunea geografică – prin prezența surselor de infecție, climă
- profesiunea – creșterea riscului de infecție prin expunere îndelungată, frecventă
- vârsta – fiind cea activă
- prezența unor boli cronice sau antecedente (ex. tuberculoza) – ce pot altera „terenul" cu creșterea susceptibilității la îmbolnăvire și la forme severe de boală

Rezistența specifică:

În zonele endemice se instalează o rezistență specifică la fungii patogeni, imunitate mediată celular de tip întârziat, dar și umorală, indusă de formele ușoare și inaparente de boală in cazul Hisoplasmozei si Blasomicozei. Se poate evidenția prin intradermoreacția la antigen fungic, asemănător cu mecanismul din tuberculoză. Spre deosebire de aceasta, Criptococoza și Sporotricoza nu sunt imunizante în nici o formă de îmbolnăvire, datorită prezenței capsulei.

În cazul fungilor condiționat-patogeni (oportuniști):

Rezistența nespecifică nu este influențată de factori de mediu, profesie (caracter ubiquitar al surselor), fiind net dominată de factorii de „teren", apariția formelor invazive de boală fiind favorizată de:

- defecte la nivelul barierelor cutaneo-mucoase
- deficite imune genetice sau dobândite pe imunitatea mediată celular

Alterarea, detectabilă, sau subtilă, a mecanismelor de apărare celulară (număr și funcție) în mod particular ale sistemului fagocitar – macrofage și polimorfonucleare neutrofile – poate apărea în: neoplazii, hemopatii maligne, septicemii, boli pulmonare granulomatoase cronice, boli pulmonare obstructive sau sistemice cu tratamente agresive și prelungite: antibiotice, corticoterapie, imunosupresoare, citostatice, radioterapie, tratament perfuzabil prelungit, protezări, dializă cronică, transplanturi de organ, sau măduvă hematogenă, acidoză metabolică (diabetul zaharat, nefropatii cronice, ciroză hepatică), etilismul cronic, infecția HIV-SIDA în special sub terapie antivirală, boli endocrine: hipotiroidism, ale timusului, vârstele extreme (< 1 an și > 70 ani).

Rezistența specifică nu apare în aceste infecții, ele chiar determinând scăderea imunității, cu riscul reinfecției endogene în anumite situații.

Cunoașterea datelor epidemiologice legate de infecțiile cu fungi poate ușura stabilirea diagnosticului și stimula luarea de măsuri profilactice pentru împiedicarea apariției acestor boli.

Micoze respiratorii cu fungi oportuniști

Aspergiloza

Prin frecvența și distribuția geografică largă, **Aspergioloza** reprezintă cea mai importantă micoză respiratorie.

Aspergillus speciae (A spp) este un fung filamentos, ubiquitar, ce poate determina la om infecții oportuniste localizate sau invazive, dar și manifestări alergice rino-bronho-pulmonare. Genul Aspergillus aparține clasei *Ascomycota (Ascomycetes)* din regnul *Mycophyta (Fungi)* [2,3]. Genul cuprinde aproximativ 200 specii [4], majoritatea fără importanță pentru om.

Cel mai frecvent implicat în patologia umană este *A fumigatus (A f)* urmat în etiologia afecțiunilor invazive de *A flavus, A niger* și *A tereus*, iar în afecțiunile alergice de *A clavatus* [3,4,5 -9].

A spp se înmulțește asexuat, prin spori, aceștia constituind particulele infectante pentru om. Dimensiunile sporilor aspergilari (conidii) (2-4 μ la *A fumigatus*, 3,5-4,2 μ la *A flavus*) permit pătrunderea lor până în alveole în momentul inhalării. Cei mai mari, în special ai *A flavus*, se depun și în căile respiratorii superioare fiind implicați în rinosinuzita invazivă și alergică [2,3,4,5,8,10].

A f se găsește în mod natural în sol, având rol în reciclarea azotului și carbonului din resturile

vegetale [2]. Sporii reprezintă forma de rezistență a fungilor, iar miceliul forma vegetativă. Alte surse mai importante sunt depozitele de materii vegetale, silozurile, construcțiile și demolările, procesele de aspirare și curățire a prafului [4].

Speciile de Aspergillus cresc în general ușor pe medii uzuale de bacteriologie și micologie. *Numai speciile patogene cresc la 37°C, iar A f în mod particular se poate dezvolta la ≥ 50°C [4,6,7,10]* (fig. 13.1, 13.2, 13.3, 13.4). Pseudomonas aeruginosa poate inhiba creșterea *A spp.* Germinarea *A f* se face în 12-14 ore la 37°C în medii simple și chiar în 4-5 ore în medii îmbogățite. Hidrocortizonul accelerează creșterea cu 30-40% a *A f* și *A flavus*, și sinteza peretelui celular cu > 150% [5,11].

Corticoizii deprimă atât procesele oxidative cât și non oxidative prin care macrofagele și neutrofilele intervin în apărare [5,9,12].

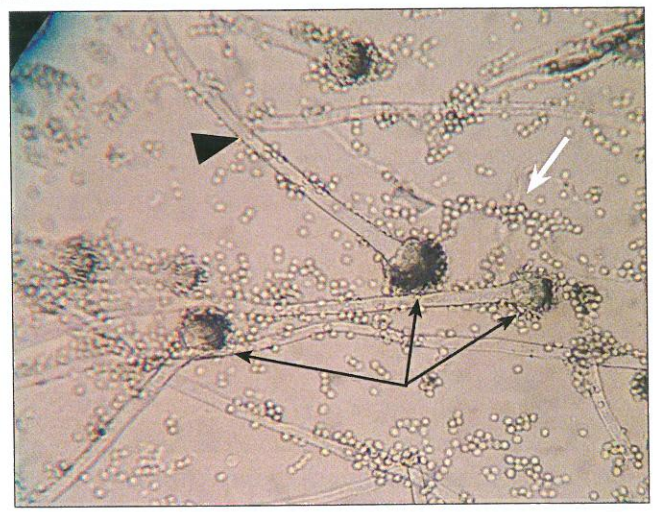


Fig.13.3. Aspergillus examen microscopic nativ din cultură (ob 10x): capete aspergilare (săgeți negre), conidii (săgeata albă), hife ramificate în unghi de 45° (vârf de săgeată)[arhivă proprie 20]

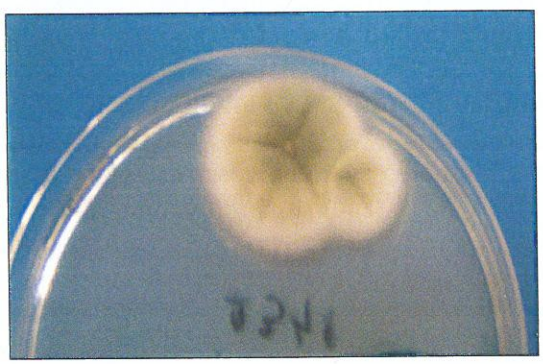


Fig.13.1. A f cultura pe placă, pe mediu Sabouraud [arhivă proprie 20]

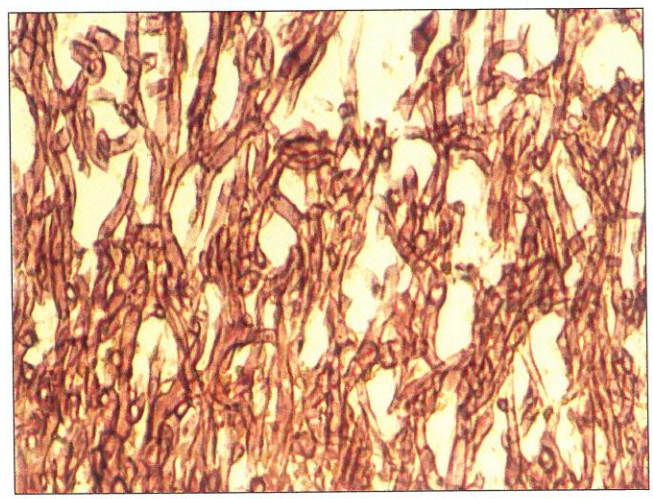


Fig.13.4. Colonii de A spp- preparat histopatologic colorație PAS [arhivă proprie 20]

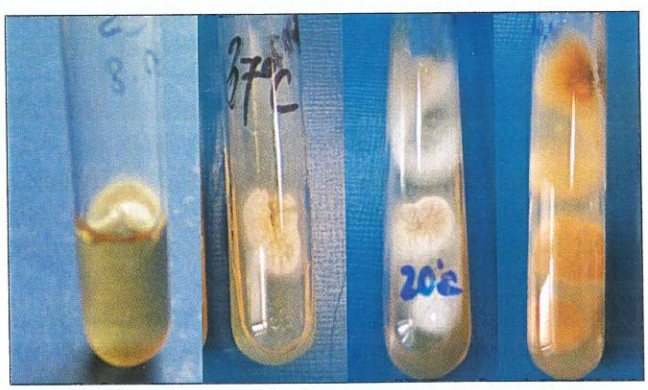


Fig.13.2. A f cultura în tub pe mediu lichid (a), pe mediu solid la 37°C (b) și la 20°C aversul și reversul culturii (c)[arhivă proprie 20]

Termenul de *Aspergiloză pulmonară* definește mai multe entități clinice care au substrat fiziopatologic diferit: colonizare saprofita, reactii de hipersensibilizare, sau invazie tisulara [5].

În realitate, distincția dintre manifestările clinice ale aspergilozei pulmonare este adeseori imprecisă, același pacient putând prezenta simultan caracteristicile mai multor „boli", dacă se consideră strictă categorizarea de mai sus [5].

Umătoarele entități clinice au fost definite:

Colonizare bronșică cu Aspergillus și bronșita cu Aspergillus

Afecțiuni bronhopulmonare alergice determinate de Aspergillus

- Astmul bronșic cu sensibilizare la Aspergillus spp.
- Aspergiloza alergică bronhopulmonară
- Granulomatoza bronhocentrică
- Alveolita alergică extrinsecă

Aspergiloza pulmonară cronică

- Nodulul pulmonar aspergilar
- Aspergilomul pulmonar solitar
- Aspergiloza pulmonară cavitară cronică
- Aspergiloza pulmonară cronică fibrozantă
- Aspergiloza pulmonară cronică necrozantă (semiinvazivă)

Aspergiloza invazivă

- Rinosinuzita invazivă cu Aspergillus
- Traheobronșita invazivă cu Aspergillus
- Aspergiloza pulmonară invazivă
- Aspergiloza angioinvazivă (diseminată)

Corelarea cu substratul fiziopatologic este prezentată în tabelul 13.1.

Tabel 13.1. Forme clinice ale Aspergilozei aparatului respirator

Forma clinică	Substratul fiziopatologic
Colonizare bronșica și bronșita cu Aspergillus	***Colonizare/ inflamație nespecifică***
• Afecțiuni bronhopulmonare alergice	
• Astmul aspergilar	• Reacție alergică tip I
• Alveolita alergică extrinsecă	• Reacție alergică tip III
• Aspergiloza alergică bronhopulmonară	• Reacție alergică tip I și III
• Granulomatoza bronhocentrică	• Reacție alergică tip IV
• Aspergiloza pulmonară cronică	
• Nodulul pulmonar aspergilar	• Colonizare alveolară și inflamație minimă?
• Aspergilomul pulmonar solitar	• Colonizare saprofită pe cavitate preexistentă
• Aspergiloza pulmonară cavitară cronică	• Colonizarea saprofită a leziunilor fibrocavitare multiple preexistente
• Aspergiloza pulmonară cronică fibrozantă	• Fibroza extinsă, progresivă ± colonizare ± inflamație
• Aspergiloza pulmonară cronică necrozantă (semiinvazivă)	• Invazie tisulară limitată, necroză cu formare de cavități „per primam"
• Aspergiloza invazivă	
• Rinosinuzita invazivă cu Aspergillus	• Invazie tisulară a mucoasei nazale și a sinusurilor
• Traheobronșita invazivă cu Aspergillus	• Invazie a mucoasei traheobronsice
• Aspergiloza pulmonară invazivă	• Invazia parenchimului pulmonar
• Aspergiloza angioinvazivă (diseminată)	• Diseminare hematogenă cu invazia altor organe

Se manifestă cu tuse și expectorație mucopurulentă, uneori cu fenomene bronhoobstructive moderate. Examenul de spută identifică *Aspergillus spp.*

Spre deosebire de ABPA nu prezintă markerii biologici ai acesteia și evoluează autolimitativ, sau raspunde la o cură scurtă de tratament cu Iraconazol 200-400 mg/zi.

Aspergilozele alergice

Astmul aspergilar si rinosinuzita alergică la Aspergillus

Apare la indivizi atopici, cu simptome de rinită și astm bronșic, la care se demonstrează sensibilizare la *A f.* Simptomele se declansează la antigene aspergilare din mediul inconjurator.

La aceștia *colonizarea căilor cu Aspergillus spp este ocazională și nu necesită tratament antimicotic.*

Tratamentul nu se deosebește de celelate forme de rinită sau astm bronșic alergic, incluzând și evitarea surselor de alergeni. Frecvent sunt gestionate de alergologi.

Aspergiloza alergică bronhopulmonară (ABPA)

Spre deosebire de astmul bronsic ABPA implica prezența unei colonizări de durată a arborelui bronșic și parenchimului pulmonar având drept consecință un răspuns inflamator alergic de faza tardivă intens și prelungit [5,13-15].

A fost descrisă prima dată de Hinson în 1952, afecțiune cunoscută și sub numele său. Pepys a identificat anticorpii precipitanți ca și criteriu diagnostic în 1959 [16]. Rosenberg și col. în 1977 a clasificat

criteriile de diagnostic în majore și minore și aprecierea ca și diagnostic de certitudine sau probabilitate în ABPA [17]. În 1982 Patterson și col. propune stadializarea ABPA în 5 stadii, cu 4 stadii la pacienții fără bronșiectazii (Geenberger 1993) [4,5,6,16, 18, 19].

În *lipsa unor elemente patognomonice de diagnostic*, ABPA riscă să fie sub-, sau supra-diagnosticată. În acest context sunt în vigoare următoarele ***criterii de diagnostic*** [5,6,16]:

1. Astm
2. Infiltrate pulmonare vizibile pe radiografie, sau doar CT – în prezent, sau în antecedente
3. Teste cutanate alergologice pozitive (prick test) la A spp
4. IgE totale în titru crescut > 417 UI, sau > 1000 ng/ml
5. Anticorpi precipitanti anti A f în ser
6. Bronșiectazii centrale la examenul CT
7. Eozinofilie sanguină (> 1000/μL)
8. IgE și/sau IgG specifice *A f* în titru crescut în ser.

Se apreciază necesar, ca un minim de criterii pentru diagnostic de certitudine, criteriile 1, 3, 4, 8 și 6 [4]. ***Alte elemente clinice utile în diagnostic*** sunt considerate:

- episoade de tuse productivă cu eliminarea de „dopuri" de mucus (mucus plugs) brun, negricios, sau verzui (fig. 13.5)
- prezența *A f* în microscopia (fig. 13.6), sau cultură din spută
- eozinofilie în spută
- imagini radiologice (radiografia clasică/CT) sugestive pentru bronșiectazii, retenție de mucus (trame paralele, aspect „în deget de mănușă", etc.) (fig. 13.7)

Între unele dintre criteriile și elementele de diagnostic ale ABPA propuse în consensuri există o complementaritate, reflectând același proces patogenetic, astfel simplificând, diagnosticul se bazează pe 7 criterii cumulative (tabel 13.2) [20]

Influențele genetice în ceea ce privește sensibilizarea la fungi și apariția ABPA sunt demonstrate de unele studii, fiind incriminate anumite variante în sistemul de histocompatibilitate (HLA) [5,13, 21].

ABPA apare la aproximativ 1-2% dintre astmatici în general, respectiv 15 % dintre cei sensibilizați la *A*

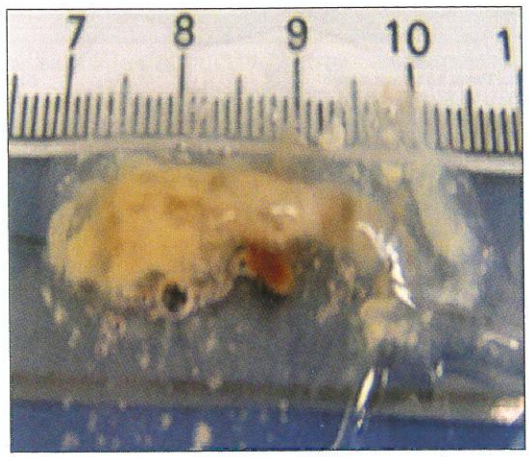


Fig.13.5. Dop mucopurulent (mucus plug)

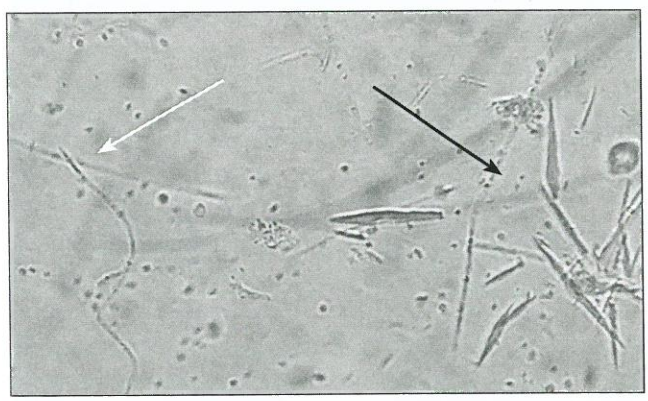


Fig.13.6. Cristale Charcot-Leiden (săgeata neagră) și hife (săgeata albă): examen microscopic direct din lichid de lavaj bronșic

f [22], 2-28% după alte statistici [6]. La pacienții cu fibroză chistică incidența ABPA poate ajunge la 7-35% [22], datorită condițiilor favorizante pentru colonizare întâlnite de *A f* la acești pacienți (bronșiectazii, mucus vâscos, alterări ale surfactantului) [4, 5,9,23].

În astmul atopic apar anticorpi IgE specifici față de *Asp f 1* și/sau *Asp f 3*, pe când în ABPA apar IgE anti *Asp f 2*, *Asp f 4* și/sau *Asp f 6* [4,5,14,15].

IgG specifice (ELISA, FEIA) aduc informații superpozabile cu determinarea anticorpilor precipitanți prin metoda difuziei în gel, cu mențiunea că metodele enzimatice aduc exprimări cantitative și mai precise, față de metoda difuzimetrică, semicantitativă [24,25]. Determinarea IgG ar putea face diferența

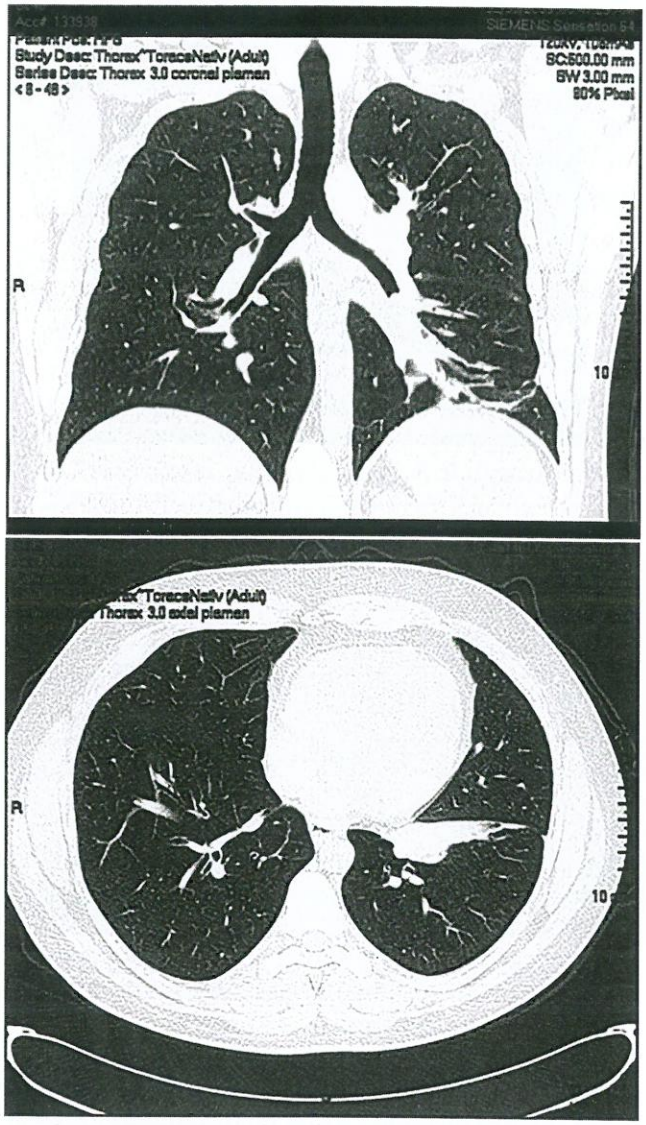


Fig.13.7. Atelectazie segmentară prin impact mucoid. Aspecte CT

între un astmatic sensibilizat la A f și ABPA [16,24]. Rezultatul poate fi pozitiv la 1-10% din pacienții sănătoși, în boli respiratorii cronice fără aspergiloză, în pneumonita de hipersensibilizare și în astmul aspergilar [6,16,24-27]. Un titru ridicat este prezent la pacienții cu aspergilom, sau Aspergiloza cavitară cronică [6, 16, 23,28, 24-27, 29,30].

Forma de ABPA fără bronșiectazii fiind un stadiu mai precoce, sau o formă mai discretă de boală, poate deruta clinicianul și amâna diagnosticul.

Tabel 13.2. Criteriile cumulative propuse pentru diagnosticul ABPA

1. Astm (sau alte sindroame bronhoobstructive recurente)
2. Infiltrate pulmonare vizibile pe radiografie (Rf), sau doar CT – în prezent, sau în antecedente
3. Bronșiectazii centrale la examenul CT, sau Rf
4. IgE totale în titru crescut > 417 UI, sau > 1000 ng/ml
5. Teste cutanate alergologice pozitive (prick test) la *A spp*; **și/sau** IgE specifice *A f* în ser
6. Eozinofilie sanguină **și/sau** spută, BAL
7. Anticorpi precipitanți anti *A f* în ser; **și/sau** IgG specifice *A f* în ser; **și/sau** izolarea *A spp (Af)* în spută/BAL

La fel ca și Astmul bronsic, ABPA este cuprinsă în sfera de interes a pneumologiei și alergologiei, abordarea diagnosticului fiind oarecum diferită în practică, în funcție de primul specialist la care se prezintă pacientul. Astfel, în pneumologie aspectele clinico-radiologice și izolarea Asp spp din spută, sunt deseori, primele elemente ce ridică suspiciunea diagnostică. Alergologul preia un pacient cu atopie probabilă, sau confirmată, iar efectuarea testelor alergo-imunologice sunt de primă intenție.

Diagnosticul diferențial se impune [4,13,31-33] cu:

Boli asociate cu bronșiectazii

- Fibroza chistică (fără ABPA)
- Sechele postinfecțioase: micobacterii, pertusis, adenovirus
- Boala cililor imobili
- Sdr. unghiei galbene
- Traheobronhomegalia (Mounier-Kuhn)
- Boli de țesut conjunctiv (Poliartrita reumatoidă, Sdr Sjögren)

Boli asociate cu eozinofilie

- Astm bronșic sever, sau dificil (fără ABPA)
- Fibroza chistică fără ABPA
- Rinita alergică
- Pneumonia eozinofilică acută sau cronică
- Hipersensibilizarea la medicamente
- Boli de țesut conjunctiv
- Vasculita Churg-Straus
- Alveolitele alergice
- Granulomatozele pulmonare
- Infestații helmintice sau parazitare

Sindroame hiper IgE:

- Rinita alergică sau astmul
- Dermatita atopică
- Infestări parazitare
- Sindromul Job
- Mielomul IgE

De obicei creşterea IgE totale este asociată cu hipereozinofilie [34,35,36, 37].

Tratamentul ABPA vizează două obiective:

1. reducerea inflamaţiei şi alergiei prin corticoterapie sistemică şi

2. reducerea colonizării arborelui bronsic cu *A f* pentru diminuarea ofertei de antigen, prin tratament antifungic [6].

Dintre antifungice noii azoli – şi în primul rând Itraconazolul- sunt utilizaţi cu rezultate foarte bune în ABPA.

Manifestări asemănătoare ABPA pot fi cauzate şi de alţi fungi, raportându-se cazuri în relaţie cu *A terreus, Curvalaria lunata, Candida albicans, Drechsleria hawaiiensis, Torulopsis glabrata, Helminthosporium spp*, etc. De aceea a fost sugerat termenul mai general de *micoze bronhopulmonare alergice* [6,38,39].

Granulomatoza bronhocentrică (GB)

Reprezintă o reacţie inflamatorie, nespecifică, de tip granulomatos, dezvoltată în jurul bronhiilor mici, sau bronhiolelor care apar blocate de un material vâscos compus din mucus şi neutrofile (care predomină la pacienţii neastmatici), sau eozinofile (predomină la astmatici). Uneori apar ca mase dense înconjurate de celule gigante de corp străin. Se asociază cu leziuni distructive la nivelul bronhiilor afectate care apar practic înlocuite de leziunea granulomatoasă necrotică [15]. Radiologic se manifestă ca micronoduli, rar diseminaţi, sau sugerând un infiltrat discret, leziunile fiind asimptomatice clinic, sau depistate în contextul unor exacerbări de tip astmatic, sindroame astenice.

GB se mai poate asocia cu infecţii cu alţi fungi *(Curvularia), mycobacterii*, infecţie cu *virus gripal tip A*, echinococoză, granulomatoză Wegener sau alte boli reumatologice şi granulomatoze cronice, cancer bronhopulmonar, diabet insipid, etc. Alteori a fost declarată ca idiopatică [38,39,40-45]. Evoluţia sa este favorabilă sub corticoterapie, dar totodată este manifestarea ABPA care poate evolua cel mai sever – prin leziunile distructive extensive şi sechelele restante – în lipsa unei terapii precoce şi susţinute [38].

Pneumonita de hipersensibilizare (HP)

Cunoscută şi sub denumirea de Alveolita alergică extrinsecă (AAE) indusă de *A spp*, apare la indivizi neatopici, ca o reacţie inflamatorie alveolointerstiţială declanşată de inhalarea diverşilor alergeni. Din punct de vedere patogenetic se incriminează o reacţie imunologică de tip III şi IV (prin complexe imune circulante (IgG predominant şi de tip întârziat mediată celular). Cele mai comune forme de AAE sunt „plămânul de fermier" provocat de specii de actinomycete termofile, sau „boala crescătorilor de porumbei", cu incriminarea unor proteine aviare. Speciile de *Aspergillus* sunt incriminate în boala lucrătorilor cu malţ (*A clavatus*) şi în AAE prin expunere la fân mucegăit, instalaţii de condiţionare şi umidifiere a aerului contaminate (*A fumigatus, A umbrosus*) [38] – tabelul 13.3. Clinic se manifestă acut, cu sindrom pseudogripal (frisonete, febră, alterarea stării generale), tuse seacă, dispnee, la 4-6 ore de la expunerea la alergen. Radiologic apar infiltrate pulmonare bilaterale. Există o formă subacută sau cronică, în care manifestările clinice sunt discrete şi apar lent după o expunere, sursa fiind deseori neevidentă. În cazul fungilor această formă apare mai rar [38].

Tratamentul cortizonic remite complet tabloul clinico-radiologic. Diagnosticul este dificil în absenţa asocierii simptomatologiei cu expunerea la alergeni. Lavajul bronhoalveolar indică o alveolită predominant limfocitară şi eozinofilică, cu posibilitatea apariţiei unor celule vacuolizate, macrofage spumoase (*foamy macrophages*), sugestive.

Profilaxia afecţiunilor induse de fungi, inclusiv a celor alergice, presupune:

- măsuri epidemiologice precum: evitarea expunerii, reducerea surselor de infecţie indor, prin metode de igienă şi curăţenie specifice menţionate în diverse ghiduri [6, 38,45]. În mediul extern există o abundenţă a sporilor în lunile de primăvară şi toamnă [6,45,46].
- Măsuri terapeutice profilactice constau în utilizarea mucoliticelor, reducerea colonizării cu *A f*

Tabel 13.3. HP determinate de fungi [după 38]

Fungul	Sursa	Boala de hipersensibilizare
• A clavatus	• Orz încolţit (orzoaică)	• Plămânul lucrătorilor cu malţ
• A fumigatus • A umbrosus • Penicillium spp	• Fân mucegăit, instalaţii de condiţionare umidifiere a aerului	• HP
• Sporobolomyces • Penicillium spp • Cephalosporium	• Paie mucegăite • Instalaţii de condiţionare umidifiere a aerului contaminate Sisteme de canalizare sau de încălzire fisurate	• HP
• Cryptostroma corticale	• Scoarţa de arţar, paltin	• Boala scoarţei de arţar
• Alternaria spp	• Praf de lemn	• Boala lucrătorilor cu pulpă de lemn
• Penicillium spp	• Aşchii de lemn mucegăite	• HP
• Penicillium casei	• Brânza cu mucegai	• Boala spălătorilor de brânză
• Penicillium roqueforti	• Mucegai albastru (blue cheese)	• Boala brânzarilor
• Penicilium frequentes	• Praf de plută	• Suberoza
• Trichosporon cutaneus	• Praf de casă, dejecţii de păsări	• HP

prin tratamente antifungice în cazul pacienţilor cu FC şi astm sever.

Aspergiloza pulmonară cronică

Forma cronică a aspergilozei pulmonare, care include entitaţi cu manifestări clinice, imagistice şi terapeutice commune, a fost definită in ultimii ani prin consens intre de expertii pneumologi şi infectionişti [47] şi este forma cea mai frecvent întâlnită în practica pneumologică [20,47].

Nodulul pulmonar solitar aspergilar

Este o entitate rar diagnosticată, datorită caracterelor nepatognomonice şi este, frecvent, o descoperire radiologică întâmplătoare. Confirmarea diagnosticului este histopatologică. Teoretic poate evolua spre, sau se poate asocia cu o altă formă de Aspergiloza pulmonară cronică sau alergică.

Aspergilomul

Reprezintă forma saprofită de manifestare a aspergilozei pulmonare. Aspegilomul reprezintă o colonizare cu *A spp* a unei cavităţi preexistente în parenchimul pulmonar (***fungus ball***).

Clinic poate evolua asimptomatic timp îndelungat fiind depistat întâmplător, sau pot apărea hemoptizii de intensitate variabilă.

Radiologic prezenţa unei opacităţi rotunde sau ovalare la polul inferior al unei cavităţi, ocupând un volum variabil din aceasta, cu aspectul caracteristic de cupolă aerică (*air crescent sign*, semnul Monod). În radiologia clasică aspectul sugestiv este reprezentat de mobilitatea în cavitate în funcţie de poziţia pacientului [48]. Pe baza criteriilor radiologice, Belcher şi Pulmmer [49] au împărţit „aspergilomul" în două categorii: simplu şi complex. Aspergilomul simplu presupune prezenţa unei cavităţi cu aspect chistic cu pereţi fini, tapetaţi de un epiteliu cilindric ciliat, parenchimul din jur fiind cu structură normală (fig. 13.8). Apergilomul complex se dezvoltă în cavităţi determinate de afecţiuni asociate cu necroză şi fibroză a parenchimului pulmonar adiacent, implicând abordări chirurgicale dificile (fig. 13.9).

Tratamentul este în primul rând chirurgical, cu sau fără asocierea antimicoticelor [50-52].

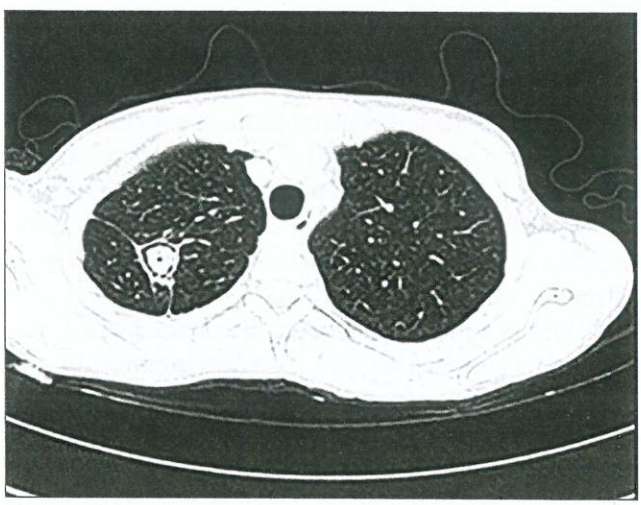


Fig.13.8. Aspergilom „simplu". SN. 37 ani, sex F, APP tuberculom operat cu 4 ani anterior

Histopatologic aspergilomul apare în coloraţia H-E conţinând arii de intensitate diferită, sugerând zone de creştere variabilă a fungilor. Pereţii aspergilomului prezintă frecvent ulceraţii, ţesut de granulaţie, inflamaţie granulomatoasă sau me-

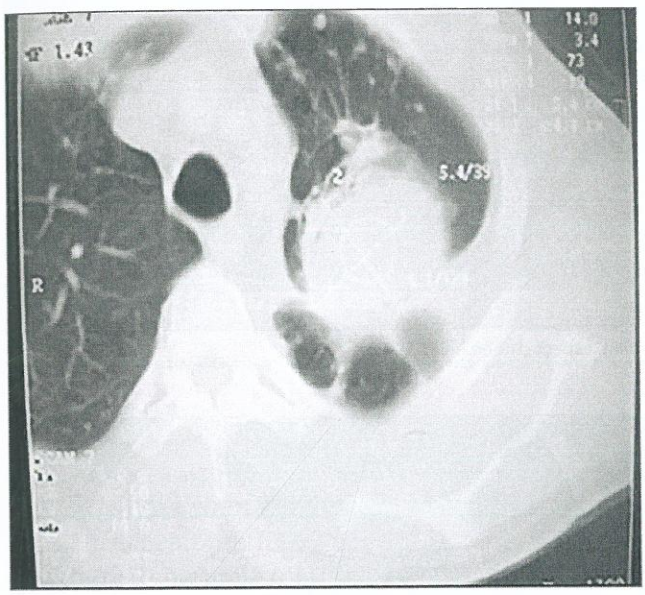


Fig.13.9. Aspergilom complex: P-H G. 41 ani, M, TB pulmonar in urmă cu 3 ani

taplazie scuamoasă în funcţie de gradul de activitatea leziunilor preexistente [53]. Pereţii trebuie examinaţi cu atenţie pentru diagnosticul diferenţial cu o aspergiloză cronică necrozantă în care apare invazie fungică a parenchimului adiacent, dar fără semnele de angioinvazivitate şi de *lung's ball* din API. Aplicarea coloraţiilor argint-metenamina şi elastina sunt utile în evidenţierea invazivităţii [53].

Aspergiloza pulmonară cavitară cronică (APCC)

Reprezintă cea mai frecventă formă a Aspergilozei pulmonare cronice, Aspergilomul solitar fiind intalnit mult mai rar.

Presupune colonizarea cu Asp spp a unor leziuni, cavitare preexistente în parenchimul pulmonar, cel mai frecvent sechelare după: tuberculoza, sarcoidoza, granulomatozele pulmonare, fibroza pulmonară difuză, emfizem bulos, stafilococia pleuropulmonară, sau mai rar afecţiuni parazitare – chist hidatic evacuat.

Din punct de vedere patogenetic, se situează între aspergilom (forma saprofită) şi aspergiloza cronică necrozantă (ACN) (forma semiinvazivă). Imagistic şi morfopatologic presupune leziuni cavitare complexe în care pot exista unul, sau mai multe aspergiloame, dar este posibil şi ca acestea să nu fie evidente pe radiografia clasică [54].

Imaginile de tomografie computerizată (CT), sunt foarte sugestive pentru diagnostic [20,54-56] (fig. 13.10). ACC cu leziuni pulmonare bilaterale poate prezenta aspecte lezionale impresionante (fig. 13.11, 13.12).

Absenţa A spp din prelevatele bronşice este posibilă, deoarece s-a observat că eliminările fungului din leziuni este intermitentă [8,57], astfel că, în cazurile suspecte de ACC, aspergilom, ACN, sau API cu rezultat negativ în cultură pentru A spp, este necesară repetarea prelevării sputelor şi/sau efectuarea lavajului bronhoalveolar.

Experţii recomandă mai recent includerea în criteriile de diagnostic pentru Aspergiloza pulmonara cronică identificarea IgG specifice Asp f în ser [47, 58] .

Astfel ***diagnosticul de APC (APCC)*** se impune la un pacient care prezintă:

- Simptome respiratorii trenante (minimum 3 luni) [47, 58] – care să includă expectoraţie hemoptoică/hemoptizii, sau simptome generale trenante associate cu:
- CT toracică sugestivă – leziuni cavitare cu, sau fară, imagini „fungus ball", sau nodulare
- Identificarea Asp spp în spută, BAL, sau biopsii/ **sau** IgG specific Aspergillus spp, ca echivalent imuologic al colonizării persistente cu Asp spp.
- Excluderea altor diagnostice.

Aspergiloza pulmonară cronică fibrozantă

Este considerată o etapă avansată în evoluţia ACC, caracterizată de distrucţie pulmonară extinsă, cavităţi neregulate delimitate de fibroza masivă, cu aspecte de condensare, care afectează minimum 2 lobi invecinaţi, cu pierdere functională importantă, [47]

Aspergiloza cronică necrotizantă (necrozantă, semiinvazivă)

Se utilizează termenul de necrotizantă sau necrozantă, în conformitate cu denumirea în limba

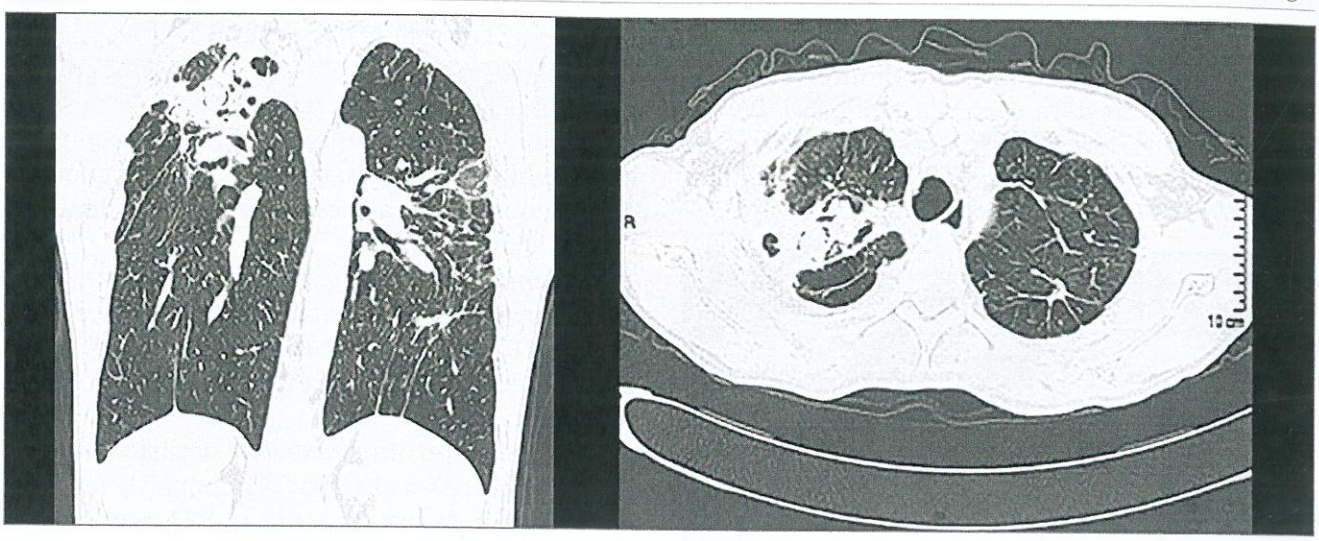


Fig.13.10. C V-A. 49 ani, ACC aspect CT – sarcoidoză diagnosticată cu 12 ani anterior, și corticoterapie repetată. Multiple aspergiloame (fungus-ball), aspect „tuberculoid"

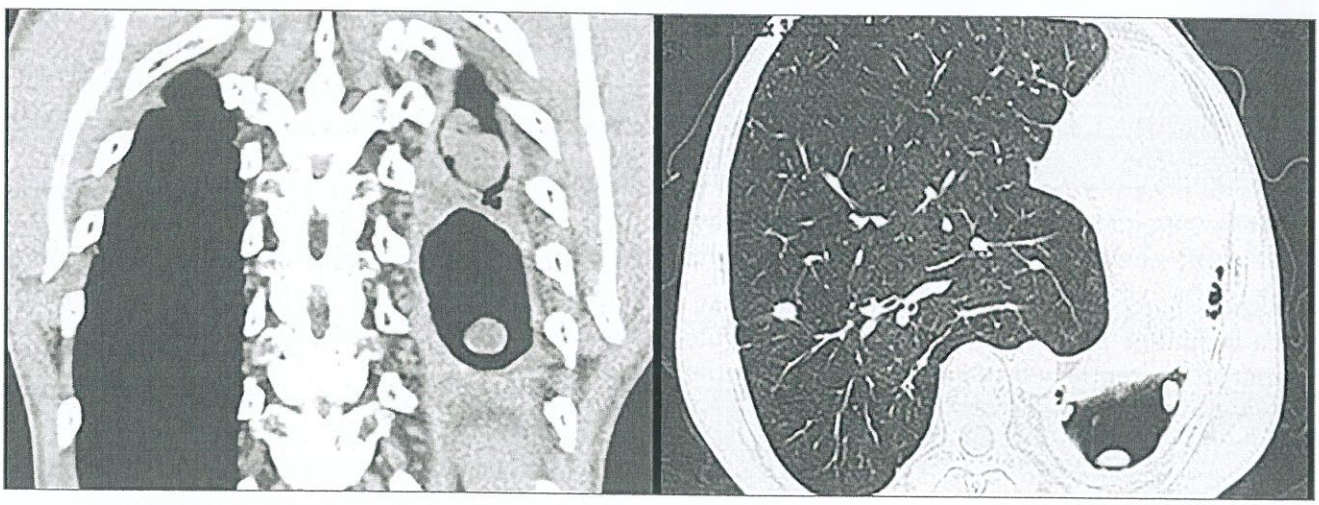


Fig.13.11. D I, 40 ani, M, ACC. La 2 ani de la diagnosticarea TB pulmonară extinsă. Aspecte CT: multiple „aspergiloame"

engleză sau franceză acceptată în literatură [59, 60,61]. Termenul de „semiinvazivă" este acceptat în ambele limbi. Necrozarea, formarea cavităților și invazia tisulară superficială caracterizează această formă clinică [5,22,62]. Imagistic poate fi confundată cu ACC, dar spre deosebire de aceasta în ACN nu preexistă cavități la nivelul parenchimului pulmonar [5,8, 18, 22, 62, 63].

Apare la pacienți mai puțin imunodeprimați decât cei cu API „clasică" [5,18, 64, 59, 65] cum ar fi:

- bolnavi cu diabet zaharat, afecțiuni ale țesutului conjunctiv, boli pulmonare cronice (BPOC, boli granulomatoase cronice), tratamente cortizonice prelungite
- alcoolism, malnutriție.

Debutul este cu febră și tuse productivă, pierdere ponderală progresivă, cu 1-6 luni anterior diagnosticului, la indivizi de vârstă medie în condițiile de mai sus [5,66].

Radiografia/ CT toracică relevă infiltrate ce ocupă unul sau mai mulți lobi, frecvent excavate, apariția

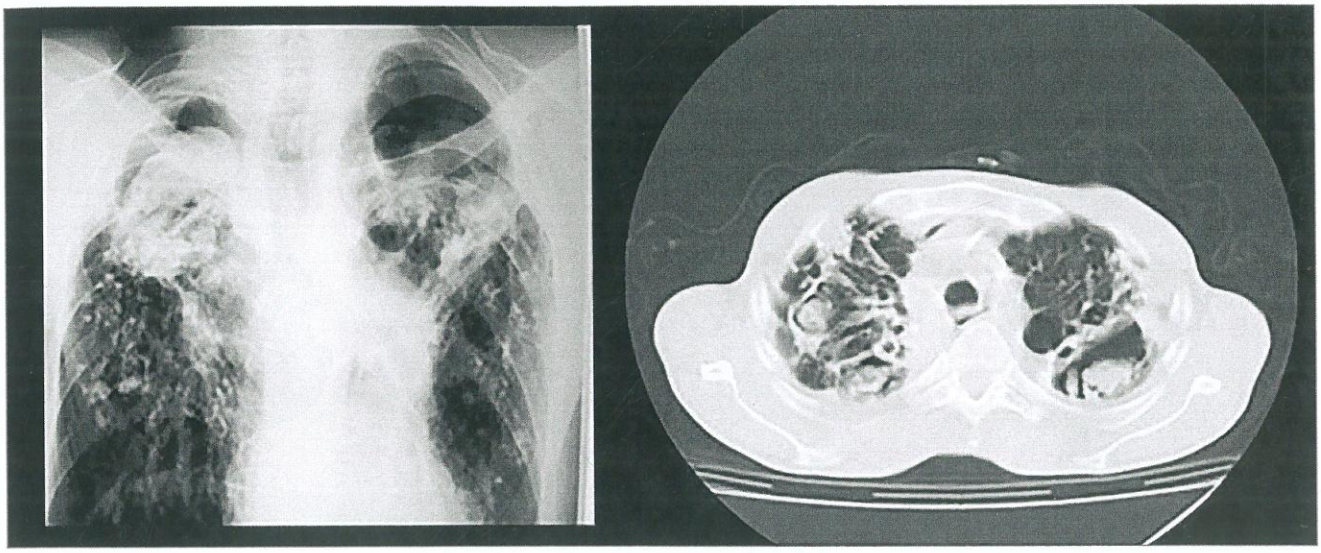


Fig.13.12. P G 49 ani, M. ACC, Antecedente TB cu 10 ani anterior Aspect radiografic şi CT: a – multiple aspergiloame (fungus balls)

„tumorilor" micotice similare celor din API, ***fără cavităţi preexistente la nivelul parenchimului pulmonar***. Asociat pot fi observate îngroşări pleurale, extindere la peretele toracic sau mediastin [18,67].

Diagnosticul este sugerat de izolarea A spp din spută corelată cu semnele clinico-radiologice şi confirmat prin evidenţierea invaziei tisulare la examenul histopatologic: ***necrozarea, formarea cavităţilor şi invazia tisulară superficială caracterizează această formă clinică*** [62] (fig. 13.13, 13.14).

Diagnosticul diferenţial:

- Tuberculoza – în primul rând, deoarece topografia şi aspectul leziunilor pot determina interpretări eronate la examenul radiologic şi tomografic computerizat (CT) [64].
- Histoplasmoza (zone endemice)
- Neoplasmul pulmonar [18].

Aspergiloza pulmonară invazivă (API)

Boala apare cel mai frecvent ca urmare a inhalării sporilor de *A spp* şi mai rar ca urmare a diseminării hematogene dintr-un focar lezional cutanat sau gastrointestinal, la persoane susceptibile (cu ***risc crescut***).

Alte surse posibile:

- cateterele şi protezele diverse utilizate în secţiile de chirurgie şi terapie intensivă [5,68] – fumatul de marijuana, pentru persoane imunodeprimate, *Aspergillus* fiind cultivat din majoritatea mostrelor de marijuana studiate [5,69].

Apărarea pulmonară împotriva A spp. depinde de două sisteme complementare. Primul include ***macrofagele alveolare*** care ingeră şi distrug sporii. Al doilea este reprezentat de ***polimorfonuclearele neutrofile*** care, împreună cu monocitele, atacă sporii germinaţi şi hifele distrugându-le prin mecanisme oxidative, cu implicarea proceselor imunologice dependente de limfocitul T. *Orice deficit cantitativ, sau calitativ, prelungit în timp*, la nivelul acestor sisteme, expune organismul la risc major pentru API. Aceste condiţii se întâlnesc la pacienţi cu:

- ***Neoplazii diverse şi hemopatii maligne*** cu tratamente citostatice, radioterapie sau corticoterapie prelungită în doze mari
- ***Transplanturi*** de organe sau de măduvă hematogenă,
- ***Afecţiuni granulomatoase cronice*** cu tratamente imunosupresoare
- ***AIDS/SIDA***
- Rareori indivizi ***aparent neimunodeprimaţi***, sau cu ***defecte imunologice minime*** determinate de afecţiuni cum ar fi: ***BPOC***, gripa, insuficienţa hepatică, psitacoza, sau cetoacidoza diabetică pot dezvolta API [5,8,70].

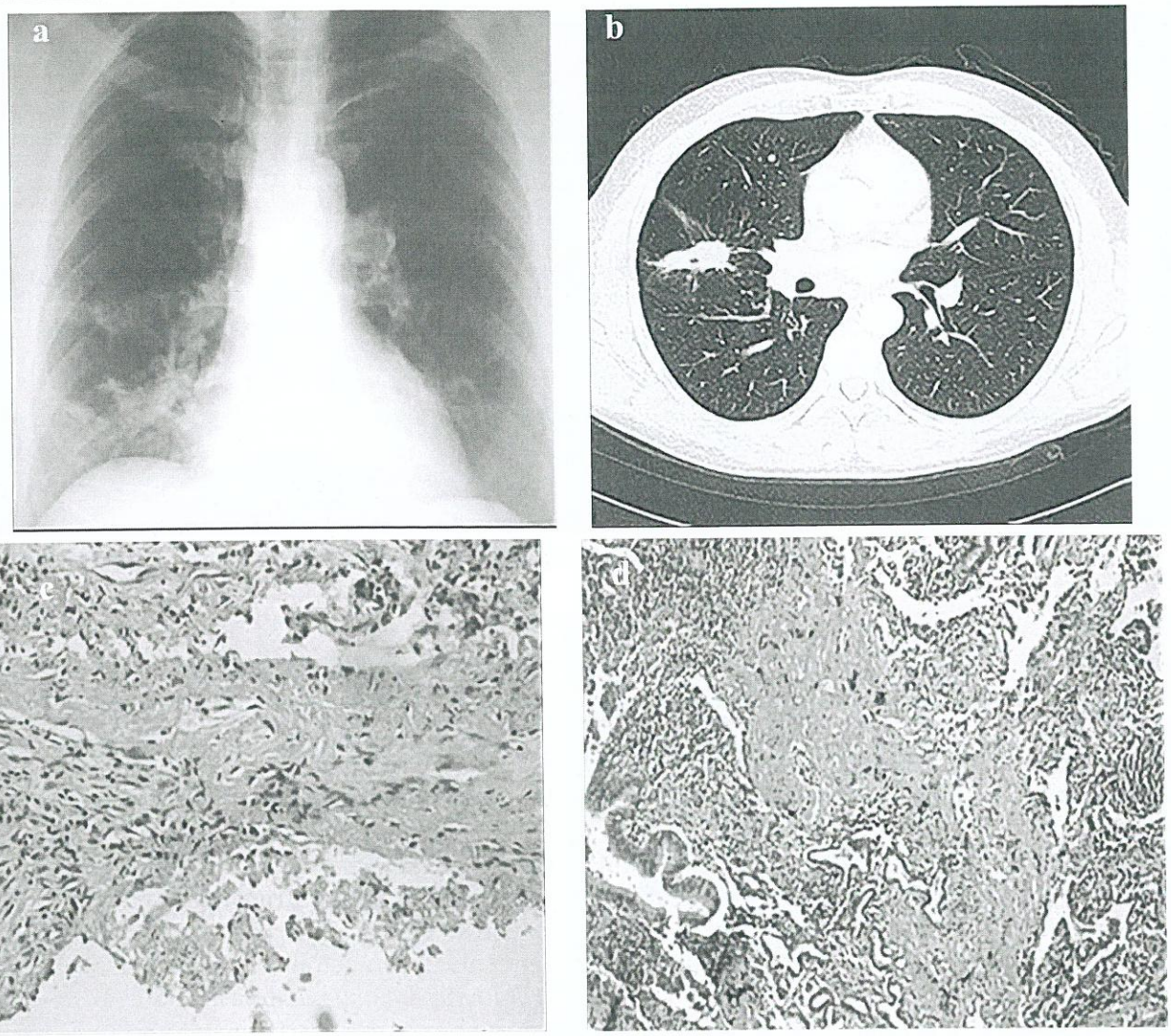


Fig.13.13. P I. 48 ani, M. AC N. (a, b) Aspect radiografic și CT infiltrate pulmonare, unele cu aspect necrozat. Fara antecedente patologice recunoscute. (c,d). Aspect histopatologic: zone de necroză conținând hife de *Aspergillus*, cu perete pseudochistic infiltrat inflamator (c). Inflamație cronică granulomatoasă (d). (HE). (coexistența elementelor caracteristice pentru aspergilom, cu cele de invazivitate limitată indică o aspergiloză semi-invazivă (cronică necrotizantă)

În leucemia acută ***durata neutropeniei*** reprezintă un factor de risc major [5,22].

La pacienții cu AIDS apariția API este relativ neobișnuită în ciuda imunodeficienței. Aceasta s-ar datora faptului că imunodeficiența în AIDS se manifestă predominant la nivelul limfocitului T și mai puțin la nivelul macrofagului și granulocitelor [67]. Factorul de risc major la acești pacienți îl reprezintă apariția neutropeniei prin utilizarea tratamentelor cortizonice și a tratamentelor antivirale. Ganciclovirul și Zidovudina, în special, determină frecvent neutropenie ca o complicație a terapiei [62,67]. Rolul antibioterapiei prelungite, considerată de către unii autori factor de risc probabil prin distrugerea florei comensale, fapt care ar permite colonizarea și dezvoltarea Aspergillus spp, este contestat de alții în patogeneza API [5].

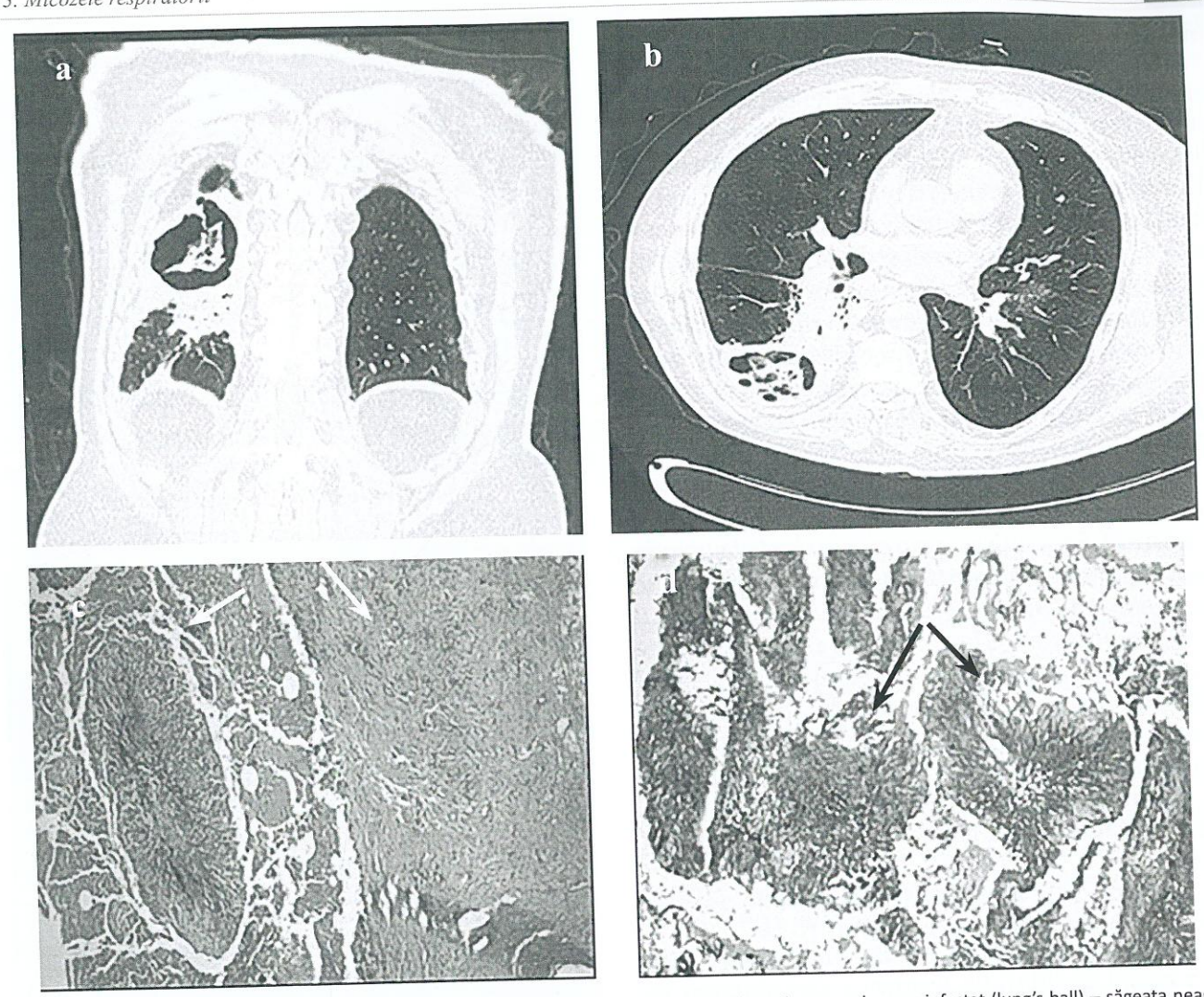


Fig.13.14. ACN. (VG 62 ani, M). Aspecte CT (a). Aspecte histopatologice: (b) „Aspergilom"– sechestru pulmonar infectat (lung's ball) – săgeata neagră; alveole colabate și infiltrat inflamator cronic (săgeata albă), (c) colonii de A spp în pseudochiste pulmonare (săgeți) (HE)

Principala caracteristică patogenetică a speciilor de Aspergillus incriminate în producerea API o reprezintă invazia vaselor sanguine cu producerea de infarcte distale.

Tablou clinic

Manifestările clinice sunt discrete când există deficiențe grave calitative și cantitative ale neurtrofilelor și răspunsului inflamator al gazdei.

La pacienții spitalizați, persistența febrei este deseori singurul simptom. Tusea seacă moderată persistentă poate exista, reflectând afectarea bronșică fără invazia parenchimului. Pot apărea dureri de tip pleuritic, sau dureri în etajul abdominal superior, uneori de intensitate foarte mare necesitând antialgice majore.

În evoluție tusea se agravează și devine productivă. Hemoptizia care apare în peste 40% din cazuri este de obicei minoră, dar uneori poate fi masivă. *Hemoptizii masive pot coincide cu rezoluția neutropeniei (normalizarea valorilor PMN)*: granulocitele migrând în zonele infectate, determină apariția abceselor și necrozei, expectorația constând uneori

în mase necrotice pulmonare cu hife aspergilare [5].

Radiografic apar infiltrate periferice cu semnul haloului pozitiv la examinarea CT. Semnul creşterii aerice care apare şi în API, presupune un mecanism fiziopatologic diferit fata de aspergilom, opacitatea reprezentand un sechestru pulmonar infarctizat de invazia vaselor cu A spp, delimitat de organism în momentul recuperării imunologice (**lung's ball**) [5,18].

Se pot întâlni una sau mai multe localizări extrapulmonare ale API, reprezentate de organe bogat vascularizate cum sunt: tractul gastrointestinal, creierul, ficatul, rinichii, tiroida. Uneori sunt interesate şi cordul, diafragmul, testicolii, sau tegumentul [5,68,71]

Aspergiloza invazivă a căilor respiratorii superioare (nas şi sinusuri paranazale) poate precede uneori API. Se manifesta prin ***epistaxis şi obstrucţia nazală, ulterior ulceraţii şi cruste***. Deşi nu este patognomonică, asocierea ulceraţiilor nazale cu infiltrate pulmonare, la pacienţi neutropenici, poate fi sugestivă pentru diagnostic. Pentru ***diagnosticul diferenţial*** trebuie luate în considerare: ***Mucormicoza***, traumatismele, infecţii bacteriene, sau cu virus herpes simplex [72].

API reprezintă o urgenţă infecţioasă, necesitand diagnostic şi tratament cât mai precoce! [73,74]

Următoarele criterii de diagnostic au fost propuse pentru definirea API [73]:

- Existenţa unui pacient cu risc crescut pentru API
- Sindrom febril prelungit ce nu răspunde la tratamente antibiotice
- Confirmarea (sau decelarea) la examenul Tomografic Computerizat (CT) toracic, efectuat de către un examinator avizat, a infiltratelor periferice cu semnul halo-ului pozitiv („hallo sign") caracteristic infarctelor hemoragice; şi/sau prezenţa „air crescent sign" (fig. 13.15)
- Infiltrate pulmonare nodulare, segmentare sau lobare, uni- sau bilaterale la examenul radiografic pulmonar, ± apariţia în evoluţie a semnului creşterii aerice („air crescent sign") (fig. 13.16)
- Identificarea *Aspergillus species*, cel mai frecvent *A fumigatus* sau *niger*, în produsele patologice (spută, aspirat bronşic, lichid de BAL)

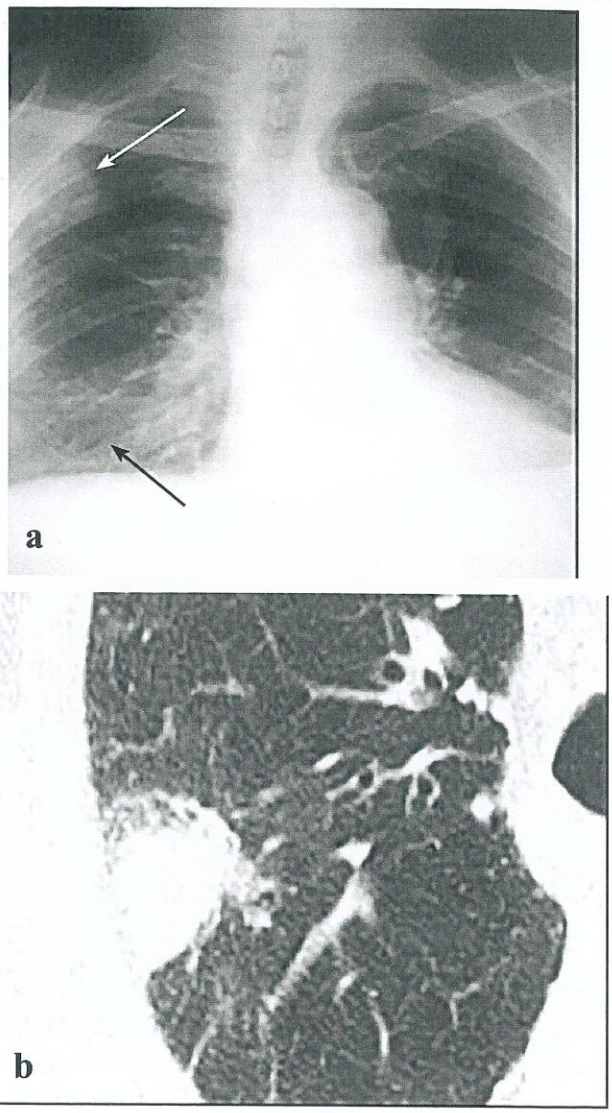


Fig.13.15. CN. API a) Infiltrate periferice de tip micronodular (săgeata neagră) şi macronodular (săgeta albă); b) semnul halo-ului pozitiv

- Detectarea antigenului aspergilar (galactomanan) în sânge şi/sau BAL prin tehnici imunologice sau moleculare
- Demonstrarea invaziei tisulare prin examen histopatologic din leziuni.

Un diagnostic neechivoc al API necesită atât dovada invaziei tisulare cu hife având morfologie sugestivă pentru A spp, cât şi regăsirea agentului patogen în culturi. Criteriile morfologice „per se"

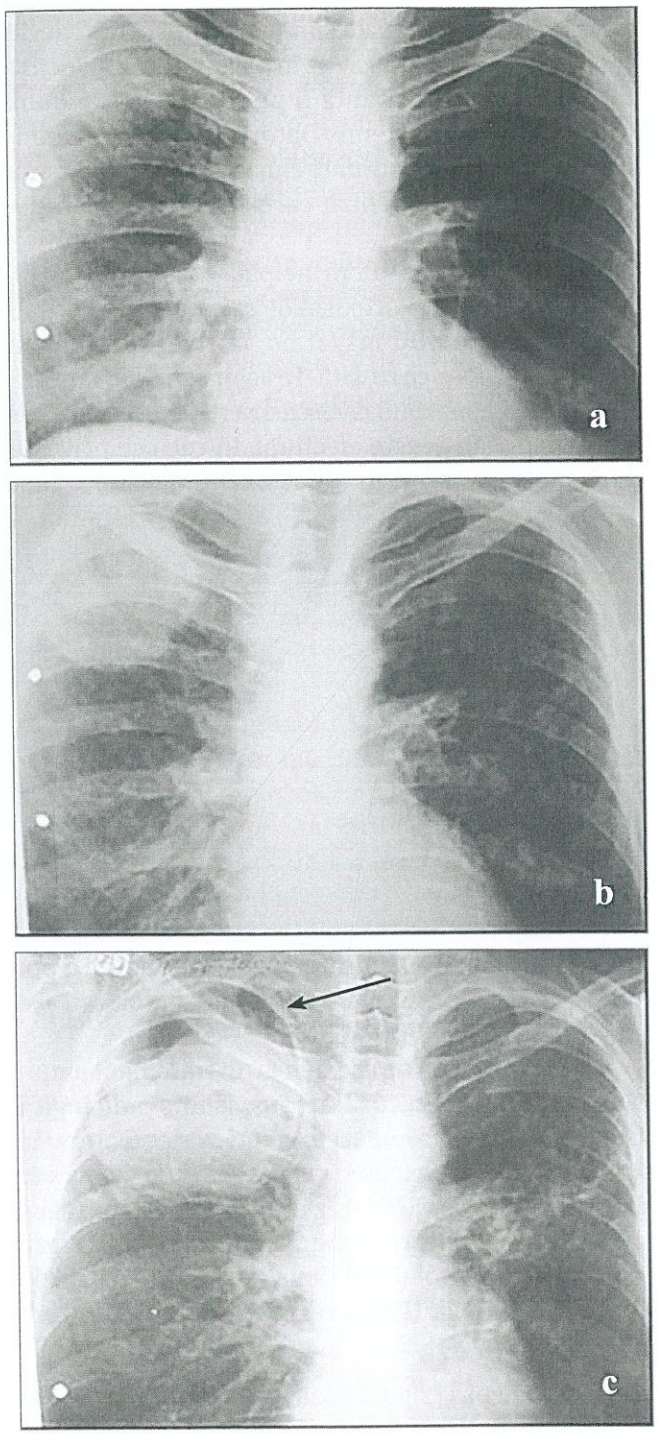


Fig.13.16. D M-A. API Aspecte radiografice în evoluție (a,b,c): Infiltrat pseudotumoral și apariția semnului creșterii aerice (săgeata)

pot fi insuficiente datorită asemănărilor cu alți fungi [6,75], iar detectarea galactomananului in BAL poate fi întâlnită și în alte afecțiuni aspergilare, existând și rezultate fals pozitive, sau fals negative la tehnicile de detectare aplicate [75-77].

Din nefericire, pacienții cu imunodepresii grave și risc major pentru API sunt, de asemenea, dificil de explorat prin metode invazive, astfel, se preferă diagnosticarea prin metode neinvazive. În acest sens ***detectarea, în ser (sânge), a antigenului specific aspergilar Galactomanan, cel mai frecvent utilizat*** [77,78-82], ***sau a β-d glucanului (comun fungilor)*** [83,84], ***indică invazia tisulară***, dar necesită interpretare în contextul celorlalte criterii și ținând seama de limitele metodelor aplicate.

Leziunile morfopatologice în API [5,73] includ componenta supurativă și infarctizarea. Predominența uneia sau alteia depinde de statusul imun și masivitatea infecției: când predomină necroza se observă fie infarcte hemoragice, fie abcese piemice (fig. 13.17). Infarctele hemoragice pot fi secundare invaziei micotice și trombozei ramurilor arterelor pulmonare. Acești indivizi, cu reacție inadecvată de apărare, sunt predispuși la diseminări hematogene, uneori asociate cu septicemii bacteriene cum ar fi cele cu *Pseudomonas aeruginnosa (Ps aer)*[5]. Pacienții capabili de un răspuns neutrofilic dezvoltă fie o pneumonie acută, fie un abces localizat. Cavitatea acestuia conține hife și polimorfonucleare, iar peretele este constituit din infiltrat inflamator cronic și celule gigante de corp străin. Alte răspunsuri tisulare pot fi: reacții tuberculoide în parenchim, leziuni granulomatoase la nivelul bronhiilor și traheobronșita invazivă [5].

Tratamentul antimicotic în aspergilozele bronhopulmonare

Aspergillus Spp prezintă rezistență primară la Fluconazol!

Ghidurile [58,85,86] recomandă următoarele scheme de tratament:

- În API: Voriconazol 6 mg/kg, iv, la 12 ore în prima zi, apoi 4mg/kg, iv la 12 ore, sau oral (po) 200 mg la 12 ore. Ca alternativă se recomandă: Caspofungin 70 mg/iv,iv, prima zi , apoi 50 mg/zi, iv; Micafungin

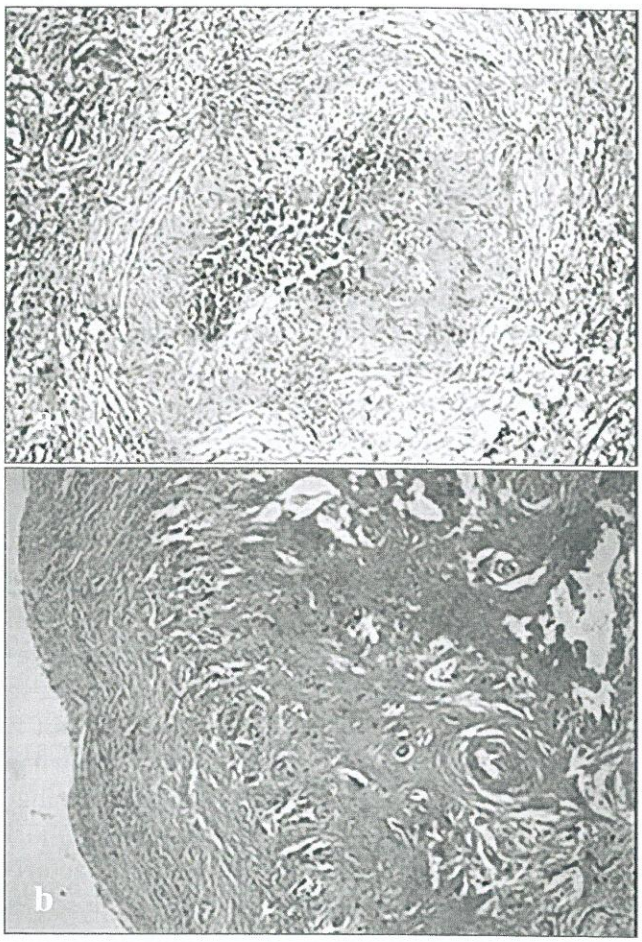


Fig.13.17. D M-A. API Aspect histopatologic: Granulom cu centru necrotic și hife de A spp (a). Fibroză pleurală și alveole cu infiltrație granulomatoasă, limfoplasmocitară, neutrofilică și eozinofilică (b)

100-150 mg/zi,iv; Posaconazol 4 x 200mg /zi inițial, apoi 2x400mg/zi po, Itraconazol per os 600 mg/zi 3 zile apoi 400 mg/zi, sau 2x200mg/zi iv, 2zile, apoi 200 mg/zi. În ceea ce privește ultimele 3 antifungice, indicațiile nu sunt foarte bine precizate.

Chirurgia ocupă un loc important în tratamentul formelor invazive în momentul constituirii sechestrelor pulmonare (lung's ball) [61,87].

- Sinusita aspergilară invazivă, traheobronșita aspergilară și aspergiloza cronică necrotizantă au indicații similare de tratament.
- În Aspergiloza cavitară cronică se recomandă tratament cu Itraconazol sau Voriconazol, sau similar cu API, iar în aspergilom- supraveghere, sau terapie chirurgicală, sau similar cu API, în funcție de particularitățile fiecărui caz în parte. Se menționează că Itraconazolul prezintă o penetrare foarte bună în cavitățile preexistente. Datorită leziunilor extensive, ACC implică abordări chirurgicale dificile, sau imposibile, motiv pentru care se asociază terapia antimicotică [56].
- În ABPA indicația principală este Itraconazol, iar ca alternativă Voriconazol 2x200mg/zi po, sau Posaconazol 2x400 mg/zi po, iar pentru sinusita aspergilară alergică izolată- Itraconazol /sau fără antifungic. Itraconazolul favorizează reducerea dozelor de corticoizi în aceste afecțiuni. În ceea ce privește doza de Itraconazol în ABPA 2x200mg/zi 4-6 luni cu reducerea dozei ulterior, existând studii în care dozele sunt chiar mai mici -200 mg/zi cu administrare variabilă între 1-20 luni [28]. Se contraindică asocierea cu unele antihistaminice datorită riscului de reacții adverse cardiace (prelungire a intervalului QT, torsada vârfurilor).
- Profilaxia API se recomandă la pacienții cu risc înalt: post transplant, sau cei cu leucemie acută mieloidă și sindrom mielodisplazic cu Posaconazol 3x200 mg/zi; sau cu Itraconazol 2x200mg/zi 2 zile apoi 200mg/zi iv, respectiv 2x200mg/zi po; sau Micafungin 50 mg/zi; incluzându-se și alte categorii de pacienți cu risc (neutropenia prelungită peste 10 zile, cu sau fără sindrom febril prelungit. Se pot asocia factori de stimulare a granulocitelor, sau și a macrofagelor (GCSF, GMCSF).
- Se recomandă de asemenea un tratament empiric /sau a priori în cazurile de suspiciune radiologică /sau imunologică de API la pacienți cu risc înalt, cu L-AmB (Amfotericina B Liposomala) 3mg/kg/zi,iv; sau Caspofungin (Casp) 70mg/zi, iv 1zi, apoi 50 mg/zi,iv; sau Itraconazol (Itr) 200mg/zi până la 2x200mg/zi, iv; sau Voriconazol (Vor) 6mg/kg iv la 12 ore 1 zi , apoi 3 mg/kg iv la 12 ore, respectiv 2x200mg/zi po.

Mucormicoza

Mucormicoza (zigomicoza), ***reprezintă al doilea grup de infecții cu fungi filamentoși oportuniști după Aspergiloze***, în ceea ce privește importanța manifestărilor la nivelul aparatului respirator.

Ordinul *Mucorales* și *Endomophthorales* fac parte din clasa Zygomycetes, care determină îmbolnăviri

la om. Dintre acestea, familia Mucoracee este cel mai frecvent întâlnită în patologie cu genurile *Absidia, Mucor, Rhizomucor* și *Rhizopus*. Mucoracele sunt fungi ubiquitari și saprofiți de obicei, se dezvoltă pe fructe, pâine sau în sol [88,89].

Cresc greu pe mediile de cultură. Aspectul pe frotiu și în preparatele histopatologice este de filamente groase (6-50 μ), pauciseptate sau chiar neseptate, cu ramificații în unghi drept (între 45-90^0), asemănător unor coaste (*ribbon-like hyphae*) (fig . 13.18, 13.19, 13.20), ceea ce le deosebește de *A spp* care prezintă filamente subțiri, 2-6 μ, frecvent septate în unghi ascuțit [88,90].

Fig.13.18. Mucor: Examen microscopic direct nativ din cultură. Conidii (spori) (sageata albă); hife groase neseptate, ramificate în unghi drept (săgeata neagră)

Patologia cea mai frecventă la om este reprezentată, în ordine descrescatoare, de mucormicoza rinocerebrală, pulmonară, diseminată, cutanată și gastrointestinală, mult mai rar la nivelul altor aparate și sisteme. Frecvența mucormicozei este totuși redusă. Într-o metaanaliză efectuată de Roden și col., din literatura de limba engleză, publicată în *Cl Inf Dis* în 2005, din 1885 până în 2004 s-au identificat doar 929 cazuri de mucormicoza (Mm) cu localizări diferite [91].

Factorii de risc sunt reprezentați de diabetul zaharat și stările de acidoză, insuficiența renală, diareea la copii- strâns legate de apariția mucormicozei rinocerebrale, în timp ce neutropenia, hemopatiile

Fig.13.19. Mucor: Cultură în tub (aversul și reversul

maligne, transplantul medular și corticoterapia prelungită apar ca factori de risc în mucormicoza pulmonară. Formele cutanate sunt favorizate de răni, arsuri, iar cea intestinală de malnutritie, uremie. Forma invazivă apare ca diseminare hematogenă de la un focar cutanat, traumatic mai rar de la alt organ. Diseminarea cerebrală apare prin invazie directă de la un focar rinosinusal, mai rar prin diseminare hematogenă la distanță din alt focar pulmonar sau cutanat [88,91].

Forma rinocerebrală este de departe cea mai frecvent întalnită, evoluând ca formă acută, fulminantă- cu invazie sinoorbitală și cerebrală, cu meningoencefalită și tromboze vasculare cerebrale, infarct cerebral și deces rapid în mai puțin de 10 zile; sau cronică- evoluând cu cefalee, iritație oculară tumefiere, lăcrimare, obstrucție nazală, epistaxis, celulită orbitală și/sau facială. În evoluție apar leziuni necrotice negricioase pe palatul dur, sau mucoasa nazală, paralizii de nervi cranieni 1,2,3,4,6 și primele 2 ramuri din 5 cu alterarea vederii, invazie meningeană și carotidiană cu hemipareză, tulburări de conștiență până la comă. Mucormicoza rinocerebrală poate fi prima manifestare a unui diabet zaharat. Diagnosticul diferențial se face cu leziuni similare, în aceleași condiții de risc, determinate de *Ps aer, A spp*, tromboză de sinus cavernos determinată de *Staphylococcus aureus*) [88].

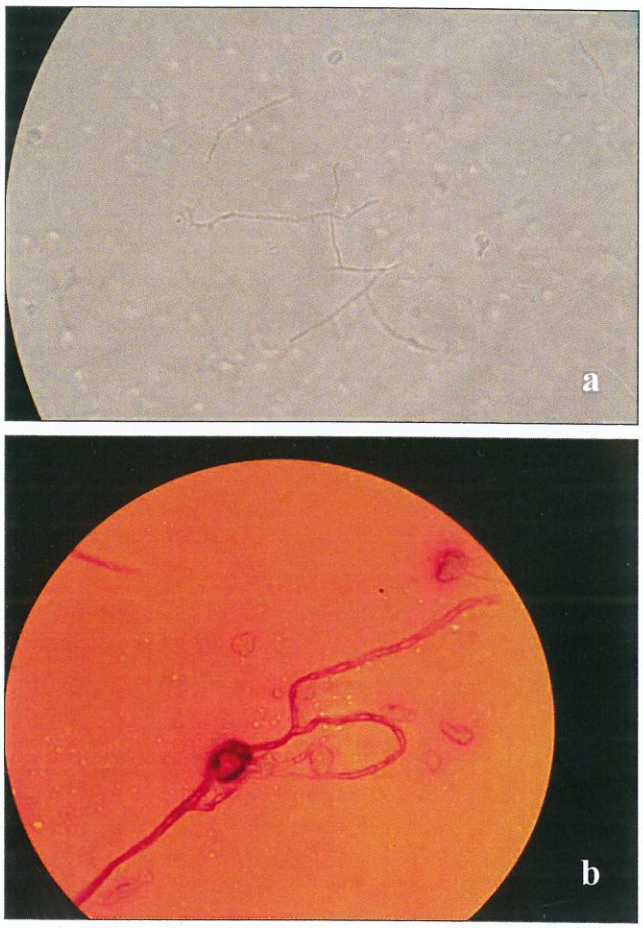


Fig.13.20. Mucor: Filamente miceliene: hife groase neseptate, ramificate în unghi drept Examen microscopic direct (a); Frotiu colorat PAS (b)

Forma pulmonară apare izolat, sau în cadrul mucormicozele diseminate. Aspectele radiologice cele mai frecvente sunt reprezentate de infiltrate difuze bilaterale bronhopneumonice, condensări, cavități, noduli, sau mai rar *fungus ball*, ***asemănător API***. Clinic trebuie suspectată la pacienții cu risc, cu febră prelungită ce nu răspunde la antibioterapie și în lipsa identificării altor germeni patogeni. Se poate asocia cu infecții bacteriene concomitente. Diverse studii *Rhizomucor* apar mai frecvent asociat infecțiilor pulmonare față de *Absidia* și *Rhizopus* [88,91].

Diagnosticul de certitudine este dat de examenul histopatologic cu evidențierea filamentelor miceliene tipice în leziuni, confirmările în cultură obținându-se până la 50% din cazuri [92].

Tratamentul Mm rinocerebrale este în primul rând chirurgical cu excizii largi și drenaj, mulți autori neconsiderând necesară asocierea tratamentului antimicotic. Șansele de vindecare sunt mari înaintea invaziei orbitei, ulterior Mm rinocerebrală este asociată cu mortalitate foarte mare.

Mucoraceele prezintă rezistență naturală la tratamentele antifungice, fiind sensibile doar la AmB și, mai nou, la Posaconazol [88,93,94].

Candidoza

Este determinată de levuri din genul *Candida*. Acestea fac parte din familia *Cryptococaceae*, ordinul *Hyphomycetales*, clasa *Fungi imperfecți*, încrengătura *Mycophyta* (*Fungi*) [2]. Deși *Candida albicans* este cel mai important patogen din grup (fig. 13.21, 13.22), multe alte specii pot determină îmbolnăviri la om.

Epidemiologie

Candida albicans (*C a*) **este un saprofit obișnuit al organismului uman. Se găsește în mod normal în tractul gastrointestinal și regiunile cutaneo-mucoase**, iar alte specii „non-albicans" pot fi întâlnite pe piele. Numărul lor este controlat de flora microbiană naturală saprofită adiacentă [9,95]. *C a* posedă capacitatea de a produce biofilme – structuri complexe, bazate pe legături biochimice și electrostatice hidrofobe de suprafață între unul sau mai

Fig.13.21. Cultură de C albicans pe placa, Mediul Sabouraud

Fig.13.22. Testul filamentării în ser (pozitiv)
(Test de identificare pentru Candida Albicans)

multe tipuri de microorganisme și substratul pe care se dezvoltă - ce determină creșterea rezistenței la factorii nefavorabili din mediul lor de viață. ***Există o permanentă interacțiune între fungi și bacterii, care în mod normal menține echilibrul la nivelul florei comensale. Prezența lactobacililor inhibă dezvoltarea C spp în tractul digestiv și apariția candidozelor mucoaselor*** [96]. Cele mai frecvente infecții sunt cele mucocutanate (orofaringe, vagin, piele) și de tract digestiv, iar formele viscerale, sau diseminate, apar în condiții de imunosupresie similare cu ale celorlalte micoze invazive [8,97]. Pacienții cu antibioterapie prelungită pentru pneumonii nosocomiale cu bacili gram negativi sunt în mod particular predispuși la candidoze diseminate. Speciile de *Candida*, altele decat *C a*, sunt frecvente și în continuă creștere la imunodeprimați.

C albicans rămâne cel mai comun patogen în secțiile de terapie intensivă (TI), dar au crescut semnificativ infecțiile cu *C tropicalis, krusei, glabrata și parapsilosis* [98,99-101]. C glabrata a fost asociată mai mult cu candidiaza post radioterapie în caz de neoplasm al capului și gâtului [102]. 90% din infecțiile invazive sunt determinate de speciile *C albicans, C glabrata, C parapsilosis, C tropicalis și C krusei* [97].

C parapsilosis se întâlnește mai frecvent pe tegumente decât pe mucoase și are capacitatea recunoscută de a forma biofilme pe catetere iv, sonde de alimentație parenterală, și alte dispozitive de implant, fiind ușor răspândită în mediul spitalicesc, inclusiv pe mâini, ca agent al infecțiilor nosocomiale, fiind frecvent întâlnită și în secțiile de nou-născuți [97]. *C tropicalis* este implicată în colonizarea și fungemia la neutropenici, respectiv pacienți cu hemopatii maligne. Deși fungemia cu C tropicalis a scăzut în SUA prin utilizarea corectă a profilaxiei cu Fluconazol în hematologie, tendința globală este de creștere a frecvenței infecțiilor cu această specie [98].

Manifestări clinice ale candidozei bronhopulmonare

După Murray și col.[8], patru forme clinico-patologice pot fi identificate în candidoza pulmonară:

1. Saprofit colonizant pe căile respiratorii la pacienți cu boli pulmonare cronice
2. Micetomul (rar).
3. Candidoza pulmonară ca infecție primară, probabil prin aspirație din cavitatea bucală.
4. Boala pulmonară ca o parte a infecției sistemice hematogene cu interesare pluriorganica și sursa primară un focar diametre de la submilimetrici la 10 mm, albi extrapulmonar (tractul gastrointestinal). Pulmonar apar multiplii noduli diseminați difuz, cu, înconjurați de un chenar hemoragic. Histopatologic reprezintă o zonă centrală de parenchim necrotic incluzând *Candida*, înconjurat de hemoragie intraalveolară. Alte organe interesate în candidozele diseminate pot fi: tractul gastrointestinal, inima, meningele, ochii, rinichii, ficatul și splina (ultimele două în special la leucemici). Aspectul este al unei bronhopneumonii, asociată frecvent cu sindrom supurativ, variabil. Infecția poate rămâne limitată la plămâni, sau poate disemina.
5. S-a descris și o formă alergică a candidozei bronhopulmonare, manifestată prin simptome de astm și infiltrate pulmonare tranzitorii, susținute de test cutanat imediat pozitiv, IgE și Ig G specifice anti-candida, prezența fungului în spută și scăderea IgE specifice după corticoterapie [97].

Pneumonia primitivă cu candida

Pneumonia primitivă cu candida (PPC) este o entitate rară, până în 1993 fiind raportate doar 55 cazuri inechivoce în literatura engleză [103]. Mai frecvent apare în cadrul CI fiind unul dintre organele cel mai frecvent interesate în diseminare.

C albicans este incriminată în 40-70% cazuri, iar dintre speciile non-albicans *C tropicalis* şi *parapsilosis* au fost cel mai des întâlnite [103].

Apariţia PPC presupune condiţii de bronhoaspiraţie de obicei întâlnite la pacienţi cu boli grave, insuficienţe pluriorganice, neurologice şi grade diferite de alterare a conştienţei.

Candidoza invazivă (sistemică)

Candidemia

La pacienţii cu risc de candidoză invazivă (imunodeprimaţi, boli cronice consumptive, spitalizare prelungită, alimentaţie parenterală, toxicomani, recent-operaţi pe cord) ce utilizează catetere intravenoase sau vezicale, poate apărea o candidemie, fără o invazie tisulară, reprezentând o tranzitare hematologică a fungului, care dispare de obicei rapid după îndepartarea cateterului. Candidemia constituie însă un semnal de alarmă şi punctul de plecare pentru riscul candidozelor viscerale şi diseminate în special în secţiile de terapie intensivă, fiind apreciată ca o problemă de sănătate publică în ultimii ani în ţările dezvoltate [104]. Dacă infecţiile nosocomiale prin inoculare directă în fluxul sanguin au fost apreciate în Statele Unite la 10% din totalitate infecţiilor nosocomiale, 8 % dintre acestea au fost date de *C spp* [105-107]. Rata mortalităţii asociată cu candidemia a fost estimată între 40-59% în studii în diferite spitale din lume [105,108]. Septicemia cu *Candida* este confirmată de persistenţa hemoculturilor pozitive, izolarea din urina recoltată steril (pe cateter urinar) şi statusul clinic sugestiv. Pe de altă parte, studii retrospective au indicat hemoculturi pozitive la mai puţin de 50% din candidozele invazive (CI) dovedite necroptic [106].

Candidoza diseminată

Invazia pluriorganică poate apărea la un pacient cu risc, în urma unei diseminări hematogene (candidemie) care însă este evidenţiata inconstant, 40-60% cazurile de CI având hemoculturi negative [97]. Deşi orice organ poate fi implicat în candidoza invazivă, mai frecvent sunt interesate inima, tractul genitourinar, meningele şi ochii [8]. Singura manifestare poate fi febra care nu cedează la antibiotice cu spectru larg, sau se pot evidenţia leziuni cutanate micronodulare (10% cazuri), endoftalmita candidozică (10-28% cazuri) şi/sau şoc septic (hipotensiune arterială, tahicardie, tahipnee). Endoftalmita este considerată marker al candidozei sistemice, se manifestă prin fotofobie, dureri oculare, scotoame, şi leziuni sugestive exudative detectate la examenul fundului de ochi în vitros şi corioretineal [97].

Punctul de plecare poate fi o diseminare sistemică dintr-un *sit* de colonizare cutaneo-mucoasă, sau o candidoză cronică („primitivă") de organ, de exemplu candidoza cutaneomucoasă cronică la pacienţi HIV, esofagiană sau gastrointestinală la cei cu chimioterapii diverse antibiotice, cortizonice, citostatice şi HIV, endocardita candidozică la valvulari operaţi [8,97].

Formele invazive respiratorii sunt:

- Laringita candidozică, rară, la pacienţi oncologici, diagnosticul fiind ORL cu evidenţierea caracterelor de invazivitate a fungului în ţesuturi prin biopsie.
- Traheobronşita candidozică apare rar ca entitate separată, la pacienţi HIV, se manifestă cu febră, tuse, dispnee, sindrom bronhoobstructiv, iar diagnosticul este bronhoscopic [97].
- Pneumonia candidozică secundară diseminării sistemice, mult mai frecvent întalnită faţă de forma primitivă [103], este apreciată ca relativ rară în contextul candidozei invazive, chiar în condiţii de imunosupresie severă. Acest fapt s-ar explică prin eficienţa macrofagelor alveolare faţă de *C spp* [109]. Se suspectează în condiţiile apariţiei unor aspecte radiologice pulmonare, cel mai frecvent fiind întâlnite abcese pulmonare multiple.

Tratamentuul anticandida

La pacientii fără imunodepresie:

Forma de colonizare saprofită a mucoaselor respiratorii este cea mai frecvent întâlnită în practică, *deci, prezenţa Candidei albicans în exudatul nazofaringian şi spută nu reprezintă o infecţie.*

Astfel, tratamentul vizează în primul rând reducerea încărcăturii micotice orofaringiene şi digestive, ceea ce se poate realiza uşor la pacienţii fără imunodepresie evidentă, *cu antimicotice locale, orale, fără absorbţie sistemică (Nistatină) şi modificarea ph-ului local (alcalinizare)* [20,97,101].

Utilizarea profilaxiei cu Fluconazol şi altor antifungice sistemice în spitalele şi ambulatorii la cazurile cu risc redus de candidoză (infecţie) conduce la selec-

tarea de microorganisme rezistente [101] *și induce toxicitate inutilă pentru organism!*

La pacienții imunosupresați și cu risc evident de boală invazivă, se indică tratament sistemic conform ghidurilor [101]. Fluconazolul (Flu) rămâne cel mai utilizat, cu exceptia cazurilor de rezistență dobândită, infecții cu specii de *Candida* cu rezistență naturală probabilă la azoli (*glabrata* și *krusei*), sau riscului de infecții cu fungi filamentoși [101].

Profilaxia sistemică este recomandată la pacienții:

• infectați cu HIV conform terapiei candidozei orofaringiene și esofagiene

• neutropenici: Flu 400 mg/zi soluție, sau Itr 2,5 mg/kg po la 12 ore, pe perioada riscului neutropeniei și cât mai scurtă

• cu transplant de organ: în special transplantul hepatic, dar și de pancreas, intestin, în perioada postoperatorie precoce și pe baza evaluării riscului de candidoză invazivă, cu AmB10-20mg/zi iv, sau LFAmB 1mg/kg/zi, Flu 100- 400 mg /zi, pentru alte transplanturi de organe solide utilitatea profilaxiei candidozei invazive nu a fost evidentă [72]. Datorită riscului mare de infecții invazive cu fungi filamentoși, în secțiile de hematologie și transplant se utilizează mai recent Posaconazolul, preferat pentru spectrul său larg și modul facil de administrare *per os* [110-112].

• din secții de terapie intensivă medicală sau chirurgicală, secții cu rata înaltă de îmbolnăvire în ciuda metodelor stricte de control al infecțiilor, postoperator dacă staționarea în secția de terapie intensivă e prognozată pe o durată mai mare de 3 zile. AmB, sau Flu iv/po 400 mg/zi.

În practica noastră am obținut rezultate foarte bune în reducerea colonizării prin utilizarea Nistatinei *per os* [97,101].

Tratamentul antimicotic în candidozele respiratorii [101]

• Candidemie:

– la pacient nonneutropenic adult recomandarea este de AmB 0,6-1mg/kg/zi iv, sau Flu 400-800 mg/zi iv/po, sau Casp (doza recomandată la adult este 70 mg inițial apoi 50 mg/zi iv); Iar ca alternativă: AmB 0,7 mg/zi + Flu 800 mg/zi, 4-7 zile, apoi Flu 800 mg/zi, 14 zile după ultima hemocultură pozitivă și dispariția semnelor și simptomelor, cu recomandarea de suprimare a tuturor cateterelor intravasculare dacă este posibil

– la pacient neutropenic: AmB 0,7-1 mg/kg/zi iv/ L-AmB 3-6 mg/kg/zi, sau Casp; Iar ca alternative Flu 6-12 mg/kg/zi iv/po 14 zile după ultima hemocultură pozitivă, dispariția semnelor și simptomelor și remisia neutropeniei, recomandarea de suprimare a cateterelor intravasculare este controversată la aceștia, sursa gastrointestinală fiind însă comună.

• Candidoza cronică diseminată (hepatosplenică): AmB 0,6-0,7 mg/kg/zi iv/ L-AmB 3-5 mg/kg/zi iv ; iar ca alternativă Flu 6 mg/kg/zi, sau Casp 3-6 luni, și remisia radiologică / calcifierea leziunilor; cu mențiunea că Flu poate înlocui AmB după 1-2 săptămâni de administrare,dacă starea critică se ameliorează.

• Laringita și pneumonia cu candida au indicații de tratament superpozabile cu candidemia și candidoza diseminată, Voriconazolul fiind utilizat în special în Europa pentru cazurile rezistente la Flu.

• Tratamente empirice

– la pacienți nonneutropenici cu sindrom febril prelungit și suspiciune de candidoză invazivă- la fel ca în candidemie, cu mențiunea de limitare a terapiei la cei cu multiple sit-usuri de colonizare, factori de risc multipli și absența altor cauze de febră.

– Sdr febril prelungit peste 4-7 zile de terapie corectă antibiotică, la pacient neutropenic: AmB 0,5-0,7 mg/zi, sau Itr 2x200 mg/zi 2 zile apoi 200 mg/zi iv 12 zile, apoi 400 mg soluție po/zi, apreciată ca variantă cu toxicitate semnificativ mai redusă. Ca alternativă Vor 400mg/zi este preferat la pacienți cu transplant medular sau leucemie. Flu 400mg/zi poate fi ca alternativă la pacienți cu risc redus de aspergiloză și de contaminare cu tulpini rezistente de *Cspp*, sau la pacienți care nu au primit profilaxie cu azoli.

• Candidoza mucoaselor – Candidoza orofariginală: Clotrimazol 10 mg de 5 ori/zi, sau Nistatin 200-400 000 U de 5 ori/zi; sau Flu 100-200 mg/zi po, Iar ca alternativă Itr 200 mg/zi po, AmB 4x1ml/zipo/ AmB 0,3 mg/kg/zi iv, sau Casp 50 mg/zi iv -7-14 zile după ameliorarea clinică. Cu recomandarea

de profilaxie (supresie) de lungă durată cu Flu (200 mg/zi) la pacienții cu SIDA și istoric de candidoză orofaringiană recurentă

Abordarea globală a diagnosticul micozelor invazive cu fungi oportuniști

Conform ultimelor consensuri în vigoare (EORTC-MSG 2008 [113] diagnosticul micozelor invazive poate fi: diagnostic cert, probabil și posibil. Criteriile pentru fiecare categorie sunt redate sintetic în continuare.

1. Micoza invazivă certă (confirmată)

Pentru fungi filamentoși:

a) Aspect microscopic din material steril:

• hife sau pseudohife negricioase, asociate leziunilor tisulare la examenul histopatologic, citopatologic, sau microscopie directă din biopsie /sau puncție aspirativă pe ac.

b) Cultivare din material steril:

• izolarea de hife / sau „levuri negre" din culturi de specimene prelevate steril, din sit-usuri de obicei sterile/ sau din focare patologice sugestive pentru un proces infecțios la examenul radiologic, cu excepția: BAL, prelevate din sinusurile craniene și urină.

• din sânge: evidențierea hifelor (miceliilor) în context clinic infecțios.

c) Analiza serologică LCR – neaplicabilă.

Pentru levuri:

a) Aspect microscopic din material steril

• levuri sugestive pentru *Candida*/sau *Cryptococus* evidențiate histopatologic, citopatologic, sau microscopie directă din biopsie /sau puncție aspirativă pe ac, din situri de obicei sterile (altele decât membranele mucoaselor)

b) Cultivare din material steril

• izolarea fungilor levurici din culturi de specimene prelevate steril (incluzând dren montat anterior cu ≤ 24 ore), din situsuri de obicei sterile, sau din focare patologice sugestive pentru un proces infecțios la examenul radiologic

• din sânge – evidențierea de levuri (*Cryptococcus, Candida spp*), sau pseudolevuri (*Trichosporum spp*)

c) Analiza serologică LCR

• Antigen criptococal în LCR ca indicator al criptococozei diseminate.

2. Micoza invazivă probabilă și posibilă

Prezența factorilor de risc (pacient cu risc)

• neutropenie recentă < 500 PMN/mm^3 (< 0,5x10 9) timp de >10 zile

• transplant alogenic de celule stem

• corticoterapie prelungită (cu excepția ABPA) ≥ 0,3 mg/kg/zi echivalent de prednison, > 3 săptămâni

• tratament cu alte imunosupresoare pe limfocitele T în ultimele 90 zile (cyclosporina, inhibitori TNF-α, anticorpi specifici monoclonali [alemtuzumab], analogi ai nucleozidelor)

Criterii clinice

• Suspiciune de infecție fungică de căi respiratorii inferioare (1 din următoarele 3 criterii CT):

– Leziuni dense, bine circumscrise cu sau fără semnul halou-ului pozitiv

– Semnul creșterii aerice (*air-crescent sign*)

– Leziuni cavitare

• Traheobronșita (ulcerații, noduli, pseudomembrane, placarde, sau escare traheobronșice evidențiate bronhoscopic)

• Infecție rinosinusală – evidențiere imagistică asociată cu minimum1 din următoarele 3 semne:

– durere locală (cu/fără iradiere spre ochi)

– ulcerație nazală cu escară neagră

– extindere de la sinusurile paranazale, cu distrucție osoasă, inclusiv la orbită

• Infecție SNC (unul din următoarele 2 semne):

– leziuni focale detectate imagistic

– interesare meningeală evidențiată prin RMN / sau CT

• Candidoza diseminată: candidemie în ultimele 2 săptămâni urmată de minimum 1 din următoarele 2 evidențe:

– microabcese, cu aspect de „țintă" (*bull's-eye lesions*) în ficat / sau splină

– exudate retiniene progresive la examenul fundului de ochi

Criterii micologice

• Teste directe pozitive de identificare a fungilor: citologie, microscopie, cultură, efectuate din spută, lichid BAL, brosaj bronșic, sau aspirat sinusal ce indică una din situațiile:

– elemente fungice sugerând fungi filamentoși

– cultura pozitivă pentru fungi filamentoşi (*Aspergillus, Fusarium, Zygomycete /sau Scedosporium spp*)

• Teste indirecte de identificare a antigenelor sau elementelor peretelui celular fungic – galactomanann-ul detectat în: ser, lichid BAL, sau LCR- în Aspergiloză

• β-d-glucan în ser – în alte micoze invazive (exceptând criptococoza şi zigomicoza)

Micoza invazivă probabilă = 1 factor de risc + 1 element clinic + 1 criteriu micologic

Micoza invazivă posibilă = 1 factor de risc + 1 element clinic

Limitele acceptate pentru această definiţie sunt date de faptul că ea se referă la pacienţii imunocompromişi şi nu neapărat la pacienţi din unităţi de terapie intensivă la care nu se pot identifica exact factorii de risc. Se recomandă a se utiliza aceasta definiţie a MI ca şi ghid pentru înţelegerea epidemiologiei şi evoluţiei MI şi pentru noi comunicări în domeniu.

Pneumocistoza

Pneumocystis carinii descris pentru prima dată în 1909 de Chagas [114-116], numit astfel după dr. Antonio Carini care a izolat microorganismul de la şoareci, a fost considerat iniţial un protozoar. Din 1980 a fost încadrată în categoria fungilor unicelulari pe baza analizei ARN ribozomal similar cu al acestora [96], fiind inclusă în clasa *Archiascomycetes* [117]. Din 2002 varianta umană de *Pneumocystis* carinii este numită *Pneumocystis jirovecii(P j)* după numele dr Otto Jirovec care a izolat microorganismul la om (1952), stabilind ulterior, că varianta umană este diferită genetic de cea animală [114,116-118].

Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (PJP) iniţial observată frecvent la copii malnutriţi şi prematuri, a fost descrisă ulterior la imunosupresaţi prin corticoterapie şi cu boli oncologice, în special hematologice, transplantaţi, iar apoi ca o complicaţie redutabilă la pacienţii infectaţi HIV, marker al bolii SIDA [114,116,117,119].

Din punct de vedere epidemiologic *P j* este un oportunist ubiquitar, cu virulenţă scăzută, frecvent întâlnit în arborele respirator al indivizilor sănătoşi şi majoritatea copiilor până la vârsta de 3-4 ani. Rezervorul natural un este bine cunoscut încă, dar se consideră că ar putea fi copiii şi adulţii purtători sănătoşi.

Deoarece din punct de vedere genetic infecţia cu *Pneumocystis* este specie-specifică, nu există riscul transmiterii de la animale, iar transmiterea interumană este susţinută de observaţii epidemiologice în secţiile de TI şi pacienţi imunosupresaţi [120]. Apărarea imună implică un mecanism mediat prin limfocite T, scăderea CD4 sub 200/mmc fiind considerat pragul de risc pentru infecţia cu *P j* la pacienţii cu AIDS [121].

Colonizarea asimptomatică cu *P j* şi în cazuri mai rare pneumonia cu *P j* a fost descrisă la pacienţi fără imunodeficienţe, rămânând în discuţie ca factori favorizanţi posibile alterări calitative imunologice şi infecţii virale, sau atipice, concomitente [117, 122-125].

Din punct de vedere histopatologic *P j* determină leziuni alveolare şi interstiţiale. La adult par a predomina leziunile alveolare, cu umplerea spaţiilor alveolare de un exudat spumos, eozinofilic, cu aspecte în fagure, asociate cu infiltrate interstiţiale cu PMN şi limfocite. Distribuţia parcelară este frecventă.

În AIDS infiltratul interstiţial apare foarte discret, în schimb alveolele apar pline de chiste şi trofozoiţi [116].

Clinic debutul este subacut, progresiv, cu dispnee şi tahipnee, tuse seacă, cianoză, subfebrilitate/ febră, frisonete, disconfort toracic, cu semne minime la examenul local pulmonar- raluri crepitante inconstant. Hipoxemia apare frecvent, discordantă uneori cu semnele fizice şi radiologice care sunt discrete, evoluând până la insuficienţă respiratorie gravă. Aspectele radiologice sunt nespecifice şi variază de la absenţa imaginii radiologice la aspectul comun de infiltrat bilateral perihilar difuz discret sau cu aspect „în fluture", în „sticlă mată", evoluând spre consolidări cu bronhograma aeriană vizibilă. Alte aspecte, comune cu ale altor pneumonii atipice, pot fi: noduli, infiltrate unilaterale, consolidări lobare, uneori cu minimă colecţie pleurală, sau pneumotorax [114,116]. O imagine „negativă", inclusiv CT, nu exclude PJP [114]. La copii debutul poate fi cu diaree, inapetenţă, coriză şi evoluţie spre dispnee progresivă cu tiraj costal, cianoză, febră variabilă.

Diagnosticul necesită identificarea *P j* din lavajele bronșice sau bronhoalveolare (fig. 13.23), sputa sau histopatologic. La pacienții AIDS examenul histopatologic nu se consideră necesar, daca se identifica Pj. La ceilalți pacienți acesta poate fi necesar pentru confirmarea diagnosticului și identificarea microorganismului [116].

Diagnosticul diferențial se impune cu sindromul de detresă respiratorie, pneumoniile atipice cu *Mycoplasma, Mycobacterii* atipice, *CMV, Nocardia, fungi*, alte pneumonii virale sau bacteriene, trombembolism pulmonar, tuberculoză [114].

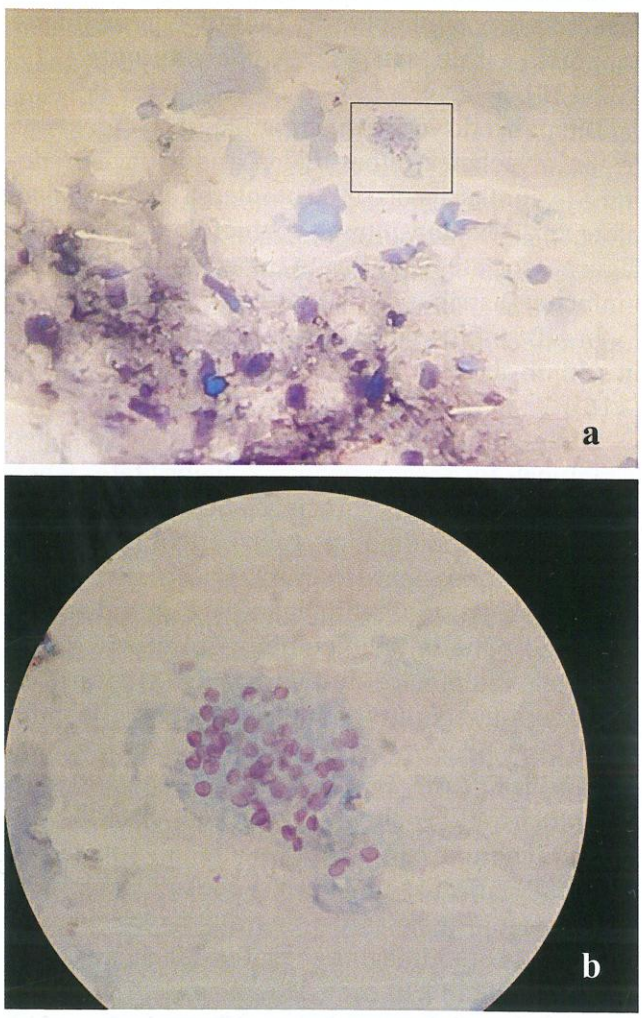


Fig.13.23. Pneumocystis j. Frotiu Colorație Toluidinblau din BAL (a). Detaliu (chist cu trofozoiți) (b)

Tratamentul etiologic trebuie instituit cât mai precoce, deoarece în absența sa mortalitatea prin pneumonia cu *P j* atinge 50% la copii și până la 90% dintre adulții imunosupresați afectați. Pentamidina a fost primul tratament utilizat, în prezent rata de eradicare a infecției este apreciată la 70% din cazuri sub acest tratament [118]. Co-trimoxazolul (trimetoprim-sulfametoxazol) (TMP/SMX) a înlocuit Pentamidina în multe cazuri la pacienții non-AIDS datorită efectelor secundare mai reduse, dar Pentamidina rămâne indicată în cazurile refractare la Co-trimoxazol și alergie la sulfamide.

Alte alternative de tratament: Diamindiphenylsulfona (Dapsona) este folosită ca alternativă în caz de intoleranță la dozele terapeutice de Pentamidina sau Co-trimoxazol, Clindamicina 900 mg iv la 8 ore în formele severe, 600 mg iv sau 300-450 mg po la 8 ore în formele medii, asociate cu Primaquina 15 mg/zi po – 21 zile [114]; Atovaquona (Mepron) 2 x 750 mg po.

Chimioprofilaxia cu Co-trimoxazol este indicată la pacienții cu risc din secțiile de hematologie (oncologie pediatrică, tratamente imunosupresante, corticoterapie prelungită, alți imunosupresați cu și fără AIDS). Datorită creșterii lente a *P j* tratamentul intemitent (3 zile succesive pe săptămână 5 mg/kg sau 150mg/m^2 /zi TMP/SMX împărțit în două doze) s-a dovedit eficient și puțin toxic [126].

BIBLIOGRAFIE

1. Fishman PA, et all. Pulmonary Diseases and Disorders (second edition), Mc Graw-Hill Book Company, 1988

2. Golăescu Maria. Diagnosticul și tratamentul micozelor interne, Ed Viața Medicală Românească 1997

3. Un numar – o specie – Educație medicală continuă Aspergillus fumigatus considerații taxonomice, morfostructurale și clinice. Fungi & Mycotoxins 2007;2:64-66

4. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis – State of the Art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin Inf Dis 2003;37(S3):S225-64

5. Steven MA, Talbot GH, Pulmonary Aspergillosis in Fishman PA, et al. Pulmonary Diseases and Disorders.(second edition), Mc Graw-Hill Book Company, 1988, 1639-1655

6. Vlahakis NE, Aksamit TR. Diagnosis and Treatment of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. Mayo Clin Proc 2001;76:930-938

7. Nepomuceno IB, Esrig S, Moss RB. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis- Role of Atopy and Response to Itraconazol. Chest 1999;115:364-370

8. Murray JF, Nadel JA. Infectious Disease of the lungs in Textbook of Respiratory Medicine, second edition, Philadelphia WB Saunders,1994,988-1016

9. Rementeria A, Lopez-Molina N, Ludwig A, et al. Genes and molecules involved in Aspergillus fumigatus virulence. Rev Iberoam Micol 2005;22:1-23

10. Zander DS. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis- an Overiew. Arch Patol Lab Med 2005;129:924-928

11. Ng TTC, Robson GD, Denning DW. Hydrocortisone-enhanced growth of Aspergillus spp: implications for pathogenesis. Microbiology 1994;140:2475-2479

12. Dagenais TRT, Keller NP. Pathogenesis of Aspergillus fumigatus in Invasive Aspergillosis. Clin Microbiol Rev 2009;22(3):447–465.doi:10.1128/CMR.00055-08

13. Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, et al. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. Eur Respir J 2006;27:615-626

14. Kurup VP. Immunology of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. Indian J Chest Dis Allied Sci 2000;42:225-2371 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15597669

15. Banerjee B, Kurup VP, Greenberger PA, et al. Purification of a major allergen, Asp f 2 binding to IgE in allergic bronchopulmonary aspergillosis, from culture filtrate of Aspergillus fumigatus. J Allergy Clin Immunol 1997;99:821-7

16. Salez F, Lamblin C, Wallaert B. Aspergillose bronchopulmonaire allergique. Rev Mal Respir 2000;17:265-278

17. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, et al. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Ann Intern Med 1977; 86:405–414(abstract)[Medline]

18. Broderick SL, Conces jr Jd, Tarver DR, Bergman AC, Bisesi AM. Pulmonary Aspergillosis: A Spectrum of Disease. Crit Rev Diagn Imaging 1996;37(6):491-531.

19. Agarwal R. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. CHEST 2009;135: 805-826

20. Parau A. Diagnostic si tratament in micozele bronhopulmonare actuale. Teza de doctorat 2011

21. Overton Nicola, Brakhage A, Thywiûe, Denning D, et al. Mutations in EEA1 are associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis...; PLOS ONE https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185706 March 16, 2018

22. Latgé JP. Aspergillus fumigatus and Aspergillosis. Clin Microbiol Rev 1999;12:310-350

23. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. Eur Respir J 2000;16:464-71

24. Maurya V, Gugnani HC, Sarma PU, et al. Sensitization to Aspergillus Antigens and Occurrence of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Patients With Asthma. CHEST 2005;127:1252–1259

25. Van Hoeyveld E, Dupont L, Bossuyt X. Quantification of IgG Antibodies to Aspergillus fumigatus and Pigeon Antigens by ImmunoCAP Technology: An Alternative to the Precipitation Technique? Clinical Chemistry 2006;9:1785–1793

26. Van Rens M Th M, Vernooy-Jeras R, Merton-de Rider M, van Velzen-Blad H, van den Bosch JMM. Detection of immunoglobulins G and A to Aspergillus fumigatus by immunoblot analysis for monitoring Aspergillus-induced lung diseases. Eur Respir J 1998;11:1274-1280

27. Tomee CFJ, Van der Werf ST, Latge JP, et al. Serologic Monitoring of Disease and Treatment in a Patient with Pulmonary Aspergilloma. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:199-204

28. Agarwal R. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. CHEST 2009;135: 805-826

29. Faux JA, Shale DJ, Lane DJ. Precipitins and specific IgG antibody to Aspergillus fumigatus in a chest unit population. Thorax 1992;47:48-52

30. Kurup VP, Kumar A. Immunodiagnosis of Aspergillosis. Cl Microbiol Rev, Oct. 1991;4:439-456

31. Garcia G, Adler M, Humbert M. Difficult asthma. Allergy 2003:58:114-12

32. Tillie-Leblond I, Tonnel A-B. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Allergy 2005:60:1004-1013

33. Knutsen AP, Hutcheson PS, Slavin RG, Kurup VP. IgE antibody to Aspergillus fumigatus recombinant allergens in cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. Allergy 2004:59:198-203

34. Yunginger JW, Ahlstedt S, Eggleston PA, et al. Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. J Allergy Clin Immunol 2000;105:1077-84

35. Grimbacher B, Holland SM, Puck JM. Hyper-IgE syndromes. Immunological Reviews 2005;203:244-250

36. Simon D, Simon H-U. Eosinophilic disorders. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1291-300. doi:10.1016/j.jaci.2007.02.010

37. Dolen WK. IgE antibody in the serum – detection and diagnostic significance. Allergy 2003; 58: 717-723

38. Katzenstein A-L. Hypersensitivity Reactions to Fungi in Fishman PA, et al. Pulmonary Diseases and Disorders, (second edition), Mc Graw-Hill Book Company, 1988,1707-1716

39. Tazelaar HD, Baird AM, Mill M. Bronchocentric Mycosis Occurring In Transplant Recipients. Chest 1989;96:92-95

40. Bosken CH, Myers JL, Greenberger PA, Katzenstein A-LA. Pathologic features of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Am J Surg Pathol 1988;12:216-222 (abstract)

41. Koss MN, Robinson RG, Hochholzer L. Bronchocentric granulomatosis. Hum Pathol. 1987;12:632-638 (abstract)

42. Robinson, RG, Wehunt WD, Tsou E, et al. Bronchocentric granulomatosis: Roentgenographic manifestations. Am Rev Respir Dis 1982;125:751 (abstract)

43. Sulavik SB. Bronchocentric granulomatosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. Clin Chest Med 1988;9(4):609-21 (abstract)

44. Devakonda A, Raoof S, Sung A, et al. Bronchiolar Disorders A Clinical-Radiological Diagnostic Algorithm. Chest 2010;137(4): 938-951

45. Carreras E. Preventing exposure to moulds Clin Microbiol Infect 2006; 12(suppl 7): 77-83

46. De Lucca AJ, Walsh TJ, Daigle DJ. N-Acetylcysteine Inhibits Germination of Conidia and Growth of Aspergillus spp and Fusarium spp. Antimicrob Agents Chemother 1996;5:1274-1276

47. Denning D, et al. ERS and ESCMID guideline for the management of chronic pulmonary aspergillosis; Eur Respir J 2016; 47: 45–68 | DOI: 10.1183/13993003.00583-2015

48. Paterson D L, Singh N. Aspergillus species. 2007. www.antimicrobe.org

49. Tae Kim Y, Chul Kang M, Whan Sung S, et al. Good Long-Term Outcomes After Surgical.Treatment of Simple and Complex Pulmonary Aspergilloma. Ann Thorac Surg 2005;79:294-8

50. Gebitekina C, Bayrama AS, Akin S. Complex pulmonary aspergilloma treated with single stage cavernostomy and myoplasty. Eur J Cardiothorac Surg 2005;(27)737-740. www.elsevier.com

51. Regnard J-F, Icard P, Nicolosi M, Spagiarri L. Aspergilloma: A Series of 89 Surgical Cases. Ann Thorac Surg 2000;69:898-903 http://ats.ctsnetjournals.org

52. Brik A, Salem AM, Kamal AR, Abdel-Sadek M. Surgical outcome of pulmonary aspergilloma. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2008;(34):882-885. ejcts.ctsnetjournals.org www.elsevier.com

53. Kradin RL, Mark EJ, The Pathology of Pulmonary Disorders Due to Aspergillus spp. Arch Pathol Lab Med. 2008;132:606-614

54. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Helen Sambatakou. Chronic Cavitary and Fibrosing Pulmonary and Pleural Aspergillosis: Case Series,

Proposed Nomenclature Change and Review. Cl Inf Dis 2003;37:S265-S280 http://www.guideline.gov

55. Nicola L, Smith BSC, Denning DW. Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis, including simple aspergilloma. ERJ Express. 2010 doi: 10.1183/09031936.00054810

56. Kradin RL, Mark EJ. The Pathology of Pulmonary Disorders Due to Aspergillus spp. Arch Pathol Lab Med. 2008;132:606-614

57. Sharma OP, Chwogule R. Many faces of pulmonary aspergillosis. Eur Respir J 1998;12:705-715. DOI: 10.1183/09031936.98.12030705

58. Patterson T. Thompson G, Denning D, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis (IDSA guideline); CID 2016;63(4):e 1-60, DOI: 10.1093/cid/ciw326

59. Pontier S, Bigay L, Doussau S, Recco P, Lacassagne L, Didier A. Aspergillose pulmonaire necrosante chronique et sponylarthrite ankylosante. Rev Mal Respir 2000;17:683-686.

60. Bernard A, Caillot D, Casasnovas O, Couaillier J-F, Guy H, Favre J-P. Interet de la chirurgie dans le traitement de l'aspergillose pulmonaire invasive chez les patients neutropeniques. Rev Mal Respir 1998;15:49-55

61. Dohen-Becue F, Salez F, Ramon P, Leblond-Tillie I, Wallaert B, Bauters A, Tonnel A-B. Prise en charge des hemoptysies au cours de l'aspergillose pulmonaire invasive. Rev Mal Respir 1998;15:791-96

62. Logan PM, Müller LN. CT Manifestations of Pulmonary Aspergillosis. Crit Rev Diagn Imaging 1996;37(1):1-37

63. Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease.Eur Respir J 2001;17:982-994

64. Franquet T, Müller LN, Giménez A, Domingo P, Plaza V, Bordes R. Semiinvasive Pulmonary Aspergillosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: radiologic and pathologic findings in nine patients. AJR Am J Roentgenol 2000;174:51-56. www.ajronline.org/

65. Kato T, Usami I, Morita H, et al. Chronic Necrotizing Pulmonary Aspergillosis in Pneumoconiosis. Chest 2002;121:118-127

66. Zmeili OS, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical update. Q J Med 2007; 100:317–334 doi:10.1093/qjmed/hcm035

67. Miller TWJr, Sais jG, Frank I, Gefter BW, Aronchick MJ, Miller TW. Pulmonary Aspergillosis in Patients with AIDS-clinical and radiographic correlations. Chest 1994;105:37-44

68. Schwartz S., Thiel E. Clinical presentation of invasive aspergillosis. Mycoses 1997;40(suppl.2):21-24

69. Cunnington D, Teichtahl H, Hunt J M, Dow C, Valentine R. Necrotizing Pulmonary Granulomata in a Marijuana Smoker. Chest 2000;117:1511-1515

70. Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2007;30:782-800

71. Karim M, Alam M, Shah AA, Ahmed R, Sheikh H. Chronic Invasive Aspergillosis in Aparently Immunocompetent Hosts. Clin Infect Dis 1997;24:723-33

72. De Shazo DR, O'Brien M, Chapin K, Soto-Aguilar M, Gardner L, Swain R. A New Classification and Diagnostic Criteria for Invasive Sinusitis. Arch. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;123:1181-1188

73. Părău A. Aspergiloza pulmonară invazivă. Pneumologia. 2001;3:171-176

74. Lin S-J, Schranz J, Teutsch S M. Aspergillosis Case-Fatality Rate: Systematic Review of the Literature. Clin Infect Dis 2001;32:358-66

75. Walsh JT, Finberg WR, Arndt C, Hiemenz J, Greenberg NR, Dummer S, Schuster M, Holcenberg SJ. Liposomal Amphotericin B for Empirical Therapy in Patients with persistent Fever and Neutropenia. N Engl J Med 1999;340:764-71

76. Aubry A, Porcher R, Bottero J, Touratier S, Leblanc T, Brethon B, et all. Occurrence and Kinetics of False-Positive Aspergillus Galactomannan Test Results following Treatment with β-Lactam Antibiotics in Patients with Hematological Disorders. J Clin Microbiol 2006,44(2):389–394.doi:10.1128/JCM.44.2.389-394.2006

77. Marr K A, Balajee S A, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh T J. Detection of Galactomannan Antigenemia by Enzyme Immunoassay for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis: Variables That Affect Performance. J Infect Dis 2004;190(3):641-649.doi: 10.1086/422009. http//jid.oxfordjournals.org

78. Maertens J, Buve K, Theunissen K, Meersseman W, Verbeken E, Verhoef G, et all. Galactomannan Serves as a Surrogate Endpoint for Outcome of Pulmonary Invasive Aspergillosis in Neutropenic Hematology Patients. Cancer 2009;115:355-62. DOI: 10.1002/cncr.24022, www.interscience.wiley.com

79. Penack O, Rempf P, Graf B, Blau IW, Thiel E. Aspergillus galactomannan testing in patients with long-term neutropenia: implications for clinical management. Ann Oncol 2007;19:984-989, 2008 doi:10.1093/annonc/mdm571

80. Maertens J, Maertens V, Theunissen K, Meersseman W, Meersseman P, Meers S, et al. Bronchoalveolar Lavage Fluid Galactomannan for the Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with Hematologic Diseases. Clin Infect Dis 2009;49:1688-93 DOI: 10.1086/647935

81. Becker MJ, Lugtenburg EJ, Cornelissen JJ, van der Schee C, Hoogsteden HC, de Marie S. Galactomannan detection in computerized tomography-based broncho-alveolar lavage fluid and serum in haematological patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis. Br J Haematol 2003;121:448-457

82. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, et al. Galactomannan in Bronchoalveolar Lavage Fluid- A Tool for Diagnosing Aspergillosis in Intensive Care Unit Patients. Am J Respir Crit Care Med 2008;177: 27-34 DOI: 10.1164/rccm.200704-606OC www.atsjournals.org

83. Ostrosky-Zeichner L, Alexander B D, Kett D H, et al. Multicenter Clinical Evaluation of the (1-3) β-D-Glucan Assay as an Aid to Diagnosis of Fungal Infections in Humans. Clin Infect Dis 2005;41:654-9

84. Koo S, Bryar JM, Page JH, Baden LR, Marty FM. Diagnostic Performance of the (1r3)-b-d-Glucan Assay for Invasive Fungal Disease Clinical Infectious Diseases 2009; 49:1650–9 http//cid.oxfordjournals.org

85. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America Clin Infect Dis 2008;1;46(3):327-60, http://www.guideline.gov

86. Aspergillosis. Harrison's Practice, 2008 the Mc Graw Hill Companies. www.harrisonspractice.com

87. Alexander BD, Pfaller MA. Contemporary Tools for the Diagnosis and Management of Invasive Mycoses. Cl Inf Dis 2006;43:S15-27. www.guideline.gov

88. Meyer RD. Agents of Mucormycosis and related Species. In Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 2th edition,1980,1452-1455

89. Richardson M. The ecology of the Zygomycetes and its impact on environmental exposure. Clin Microbiol Infect 2009;15(Suppl 5):2-9

90. Glazer M, Nusair S, Breuer R, Lafair J, et al. The Role of BAL in the Diagnosis of Pulmonary Mucormycosis. Chest 2000;117(1):279-282

91. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and Outcome of Zygomycosis: A Review of 929 Raported Cases. Cin Infect Dis 2005;41:634-53

92. Frater JL, Hall GS, Procop GW. Histologic Features of Zygomycosis. Emphasis on Perineural Invasion and Fungal Morphology. Arch Pathol Lab Med 2001;125:375-378

93. Mondy KE, Haughey B, Custer PL, et al. Rhinocerebral Mucormycosis in era of lipid-Based Amphotericin B: case Report and Literature review. Pharmacotherapy 2002;22(4)519-26

94. Leather HL, Correll TA, Meyer CL, et al. treatment of Zygomycosis With Posaconazole in Patient With Acute Myeloid leukemia. Clin Advances in Hematology & Oncology 2005;10(3):773-778

95. Hornby JM, Jensen EC, Lisec AD, et al. Quorum Sensing in the Dimorphic Fungus Candida albicans Is Mediated by Farnesol. Appl Environ Microbiol 2001;67(7):2982-2992

96. Wargo MJ, Hogan DA. Fungal-bacterial interactions: a mixed bag of mingling microbes.Current Opinion in Microbiology 2006;9:359-364. www.sciencedirect.com

97. Hidalgo JA, Vazquez JA. Candidiasis. eMedicine Journal Jan 11 2010. http://emedicine.medscape.com/

98. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent PublicHealth Problem. Clin Microbiol Rev 2007;20(1):133-163

99. Fabregas N, Torres A. Fungal infection in the ICU. Refresher Courses. Euroanesthesia.org 2001

100. Fidel PL, Jose JR, Vazquez A, Sobel JD. Candida glabrata: Review of epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Disease with Comparison to C albicans. Clin Microbiol Rev 1999;12(1):80-96

101. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;48(5):503-35 [Medline]

102. Nucci M, Marr KA. Emerging fungal Diseases. Cl Infect Dis 2005;41:521-6

103. Candida pneumonia Dr.Fungus.org

104. Jones J M, Laboratory Diagnosis of Invasive Candidiasis. Clin Microbiol Rev 1990;3:32-45

105. Wenzel RP, Gennings C. Bloodstream Infectious Due to Candida Species in the Intensive Care Unit: Identifying Especialy High-Risk patients to Determine prevention Strategies. Cl Infect Dis 2005;41:S389-93

106. Invasive Candidiasis Overview. Doctor Fungus MSG ERC.https://drfungus.org

107. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The Changing Epidemiology of Invasive Candidiasis Candida Glabrata and Candida Krusei as the Leading Causes of Candidemia in Hematologic Malignancy. Cancer 2008;112:2493-9. DOI 10.1002/cncr.23466. www.interscience.wiley.com

108. Richet H, Roux P, Des Champs C, Esnault Y, Andremont A and the French Candidemia Study Group. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. Clin Microbiol Infect 2002;8:405-412

109. Wallace JM. The role of bronchoscopy in Pulmonary Mycoses. J Bronchol 2001;8:213-221

110. Torres HA, Hachem RY, Chernaly RF, et al. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal. Lancet Infect Dis 2005;5:775-85

111. Nosari A. Posaconazole: a new option for invasive fungal infection management. Haematologica reports 2006; 2(7):60-62

112. Stam WB, O'Sullivan AK, Rijnders B, et al. Economic evaluation of posaconazole vs. standard azole prophylaxis in high risk neutropenic patients in the Netherlands. Eur J Haematol 2008;81:467-474, doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01141.x (abstract)

113. De Pauw B, Walsh T J, J P Donnelly, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008; 46:1813-21. DOI: 10.1086/588660

114. McLean JC, Murray C, Schreibman TS, et al. Pneumocystis (carinii) jiroveci Pneumonia. E-medicine 2007

115. Wazir JF, Ansari NA. Pneumocystis carinii Infection – Update and Review. Arch Pathol Lab Med 2004;128:1023-1027

116. Fishman JA. Pneumocystis carinii. Cap 104: Protozoan Infections of the Lung in Part 13 Nontuberculous Infections of the Lungs: Specific Disorders in Pulmonary Diseases and Disorders.(second edition), Mc Graw-Hill Book Company, 1988,1657-1666

117. Kaneshiro ES. The Lipids of Pneumocystis carinii. Clin Microbiol Rev 1998;11(1):27-41

118. Gigliotti F. Pneumocystis carinii: Has the name Really Been Changed? Clin Infect Dis 2005;41:1752-5

119. BolleeG, Sarfati C, Thiery G, et al. Clinical Picture of Pneumocystis jiroveci Pneumonia in Cancer Patients. Chest 2007;132:1305-1310

120. Cano S, Capote F, Pereira A, et al. Pneumocystis carinii Pneumonia in Patients Without Predisposing Illnesses-Acute Episode and Follow-up of Five Cases. Chest 1993;104:376-81

121. Choukri F, Menotti J, Sarfati C, et al. Quantitatification and Spread of Pneumocystis jirovecii in the Surrounding Air of Patients with Pneumocystis Pneumonia. Clin Infect Dis 2010;51(3):000-000. http://cid.oxfordjournals.org/

122. Vidal S, De la Horra C, Martin J, et al. Pneumocystis jirovecii colonisation in patients with interstitial lung disease. Clin Microbiol Infect 2006;12:231-235

123. Morris A, Sciurba FC, Lebedeval P, et al. Association of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity and Pneumocystis Colonization. Am J Resp Crit Care Med 2004;170:408-413

124. Freeman AF, Davis J, Anderson VL, et al. Pneumocystis jiroveci Infection in Patients With Hiper-Immunoglobulin E Syndrome. Pediatrics 2006;118:1271-1275. DOI:10.1542/peds.2006-0311.

125. Thomas CF, Limper AH. Pneumocystis Pneumonia. N Engl J Med 2004;350:2487-98

126. Rodriguez M, Fishman JA. Prevention of Infection Due to Pneumocystis spp. In Human Immunodeficiency Virus-Negative Immunocompromised Patients. Clin Microbiol Rev 2004;17(4)770–782, DOI: 10.1128/CMR.17.4.770-782.2004

14

CHISTUL HIDATIC PULMONAR

Diana Laura Moldovan

Parazitozele pulmonare sunt boli produse de migrarea larvelor unor paraziți în plămân în decursul ciclului lor evolutiv: hidatitoza pulmonară (*Taenia E.*), sindrom Loffler (*Ascaris lumbricoides, Ancylostoma duodenale, Strongyloides stercoralis*), sindrom Larva migrans visceralis (*Toxocara canis, Toxocara cati*), eozinofilia tropicală pulmonară (*Wucereria bancroffi, Brugia malayi*), paragonimoza (*Paragonimus westermanni*), Pneumonia cu *Pneumocystis carinii*.

Cea mai frecventă parazitoză întâlnită la noi este hidatitoza pulmonară, boală care este produsă de *Taenia Echinococcus*. 4 specii de Echinococcus pot produce infecții la om: *E.granulosus si E. multilocularis* responsabile de echinococoza chistică și respectiv alveolară și, mai rar, *E. vogeli* și *E.oligarthrus*. Două specii noi au fost identificate *E.felidis* la leii africani și *E.shiquicus* la mamiferele tibetane, dar nu este cunoscută transmiterea la om.

Echinococcus granulosus

Parazitul *E. granulosus* trăiește în intestinul subțire al câinelui (gazda definitivă) sau mai rar la oi, capre, bovine, porcine, cai, cămile (gazde intermediare) de unde ouăle pot ajunge la om. Omul este gazda accidentală și nu joacă un rol în ciclul de transmitere. *E granulosus* are 2 până la 7 mm lungime și este format din scolex, gât și cel puțin 3 segmente proglotice. Poate produce sute de ouă pe zi ce se elimină prin scaunul câinelui, apoi ajung în gazdele intermediare sau la om, aceste ouă sunt foarte rezistente (pot rezista intacte până la 1 an la temperatură scazută). Așadar transmiterea este fecal-orală prin apa contaminată sau legume nespălate sau contactul direct cu câinele infectat.

Epidemiologie. Cea mai mare frecvență a îmbolnăvirilor cu *E. granulosus* se găseste în zonele cu multe oi. Țările cu endemie mare sunt America de sud, Estul mijlociu, unele tari sud-Africane, China de vest și zone din Rusia. Au fost identificate tulpini cu afinitate geografică și de gazdă.

Ciclul natural. Embrionii ajunși prin migrare pasivă în torentul circulator sunt reținuți în rețeaua capilară hepatică 60-70%, apoi în filtrul pulmonar 20-30% și doar 10% trec în marea circulație și ajung în creier, rinichi, splină, mușchi, tiroidă, oase. Embrionul ajuns în organe se transformă într-o veziculă uniloculară – chistul hidatic sau hidatita. Chistul are o membrană internă germinativă ce produce lichid hidatic și vezicule proligere. După 10-12 luni de la infecție din veziculele proligere se formează

protoscolexi. Chistul plin de lichid şi conţinând sute de protoscolexi este fertil şi poate produce vezicule-fiice, chistul fără protoscolexi e steril. Membrana externă a chistului este acelulară, de dimensiuni variabile, e înconjurată de reacţia granulomatoasă a gazdei cu care formează perichistul.

Ruperea unui chist hidatic plin cu protoscolexi poate produce vezicule-fiice local-echinococoza secundară locală sau la distanţă-echinococoza secundară sistemică.

Echinococcus multilocularis

E. multilocularis trăieşte în intestinul subţire al vulpilor (gazda definitivă) de unde poate ajunge la rozatoare (gazde intermediare) şi apoi accidental la om unde se cantonează în ficat sub forma de chiste hidatice multiloculare ce mimează un aspect metastatic.

Epidemiologie. Cea mai mare frecvenţă a echinococozei datorate E. multilocularis se găseste în zonele unde există multe animale tip vulpe sau în care acestea se apropie de oraşe în centrul Europei, Asia centrală, China de vest, nordul Canadei şi zone din Alaska.

Ciclul natural. *E.multilocularis* cauzează forme severe de boală la om. Primul organ afectat de vezicule multifocale este ficatul, al cărui ţesut este complet distrus, apoi plămânul şi creierul fie prin extensie directă, fie prin diseminare hematogenă. Chistele din ficat sunt numeroase, neregulate, de dimensiuni variabile, ce infiltrează organele din jur. Unele vezicule prezintă necroze centrale sau calcificări neregulate. Pot degenera spontan. Cel mai frecvent în zona noastră se întâlneşte echinococoza cu *E Granulosus*.

Patogenie. Chistul hidatic are un ritm de creştere diferit în funcţie de organul parazitat, creşterea concentrică este de 1-5 cm pe an, poate atinge până la 1-2 litri şi conţine lichid clar, vezicule fiice, vezicule proligere ce conţin scolexi (capete) de tenie şi până la sute de protoscolexi. Veziculele proligere şi protoscolexii alcătuiesc un material grunjos, nisipul hidatic. Plămânul este afectat în funcţie de numărul de chisturi, sediul şi dimensiunea lor. Prin creşterea lui, chistul exercită o presiune mecanică reversibilă: iniţial se produce o dislocare a arborelui bronşic, apoi o deformare şi ulterior, o degenerare cu formare de fistule bronşice.

Chistul hidatic pulmonar poate avea 3 căi evolutive:

- involuţie spontană
- fisura membranei (cu eliminarea progresivă a conţinutului) sau ruptura (cu evacuare masivă prin vomică) provocată de un traumatism sau creşterea presiunii toracale
- suprainfecţie, după un număr variabil de ani. Membrana germinativă degenerează pentru că nu mai este irigată datorită compresiunii exercitate de chist, se fragmentează şi cade în interiorul chistului. Astfel devine mai permeabilă germenilor ce întâlnesc un mediu bun de cultură.

Tabloul clinic. În faza iniţială evoluţia este asimptomatică. Multe cazuri dobândite în copilărie sunt descoperite la adulţi. Există o latenţă variabilă (până la 50 ani) şi unele cazuri rămân nediagnosticate sau descoperite accidental la autopsie.

Manifestarile clinice depind de localizarea şi dimensiunile chistului. Chistele mici sau calcificate pot rămane nediagnosticate. Chistele care determină efect de masă, obstrucţia fluxului sangvin sau limfatic şi complicaţiile cu ruptură sau suprainfecţie devin simptomatice.

În 85-90% din cazuri apare afectarea unui singur organ. Un singur chist (în ficat sau plămân) s-a observat la 70% din cazuri.

Afectarea ficatului se caracterizează prin:

- localizare de obicei în lobul drept
- la dimensiuni de până în 5-10 cm diametru, de obicei nu apar simptome
- dacă chistul creşte în dimensiuni, poate să apară hepatomegalia, cu durere, greaţă, vărsături
- se poate rupe în calea biliară producând colica biliară, colangita sau pancreatita
- efectul de masă duce la hipertensiune portală sau sindrom Budd-Chiari

Hidatitoza poate evolua în trei faze:

- faza de debut pretumoral cu manifestări alergice (prurit) şi oboseală
- faza pseudotumorală cu dureri, tuse, hemoptizie
- complicaţiile cu ruptura chistului şi deversarea conţinutului în bronhii, pleură, mediastin sau suprainfecţia lui.

Cele mai frecvente simptome în ***chistul hidatic pulmonar necomplicat*** sunt:

- tusea seacă, convulsivantă, consecința iritației pleurale în chisturile periferice sau a congestiei bronhiolelor vecine. Ea devine umedă urmare a congestiei perichistice sau a rupturii și suprainfecției chistului.
- durerea toracică-apare în chistele periferice ce ating pleura, sub formă de junghi în punct fix cu caracter continuu si progresiv, exacerbată în inspir
- dispneea, apare rar, în chistele voluminoase
- hemoptiziile, fiind prezente de obicei sub forma de mici striuri sangvinolente, care devin masive, în timpul rupturii chistului

Alte simptome mai rare: greață, vărsături, urticaria (nocturnă datorată unui răspuns imun imediat împotriva embrionilor ce penetrează mucoasa gastro-intestinală sau unui răspuns imun întârziat împotriva chistului), bombarea hemitoracelui.

La copii și adolescenți aceste simptome sunt mai estompate.

Examenul obiectiv al toracelui: Percuția evidențiază sindrom de congestie parenchimatoasă, iar la auscultație murmurul vezicular este mult diminuat și poate fi însoțit de raluri bronșice sau frecături (în localizarea pleurală)

În ***chistul hidatic complicat*** apar noi simptome și se agravează cele existente. Ruperea/fisura chistului ca urmare a unui efort de tuse sau a unui traumatism depinde de localizarea lui:

- în bronhii (cele centrale) și apare vomica hidatică. Vomica conține un lichid incolor, ca apa de stâncă, cu gust ușor sărat ce poate conține fragmente de membrană hidatică. Poate duce la hemoragii masive, asfixie, șoc anafilactic.
- în pleură (cele periferice) cu durere puternică și aspect de hidropneumotorace
- în organele vecine – unde își revarsă conținutul: esofag, pericard

Diagnosticul pozitiv. Este sugerat de prezența imagistică a formațiunii chistice în combinație cu semnele clinice și serologie (anticorpi specifici).

Radiografia pulmonară poate decela

- opacitate ovalară bine delimitată, omogenă, de intensitate subcostală, în chistul hidatic pulmonar unic necomplicat
- chistul fisurat cu aspect de semilună la polul superior (prin intrarea aerului printr-o fistulă bronșică)
- cavitate cu nivel lichidian neregulat în funcție de gradul de evacuare al chistului parțial/total (fig. 14.1 și 14.2)

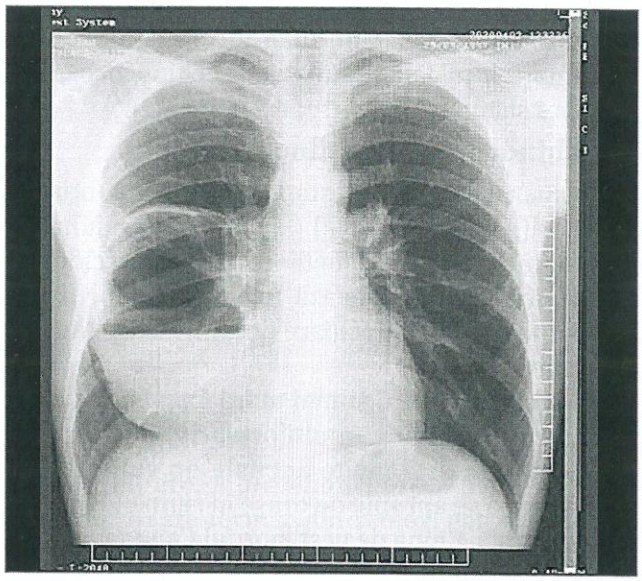


Fig.14.1. Imagine hidroaerică de aprox 14.5/9.8 cm, având semnificația de chist pulmonar parțial evacuat (din colecția Clinicii de Pneumologie)

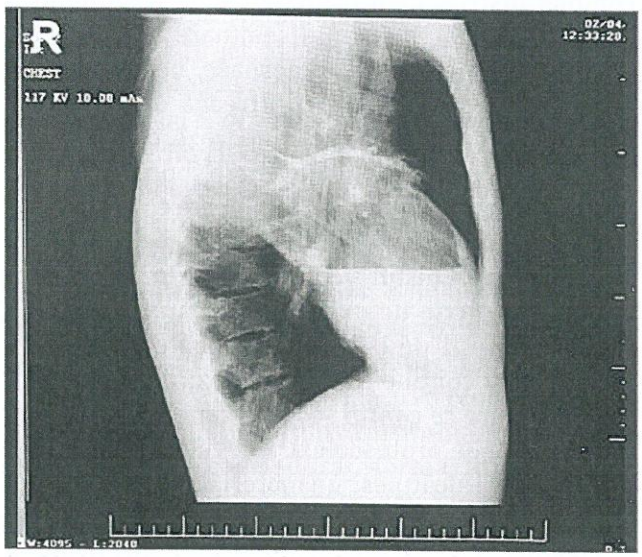


Fig.14.2. Aceeași imagine de la fig. 14.1, din profil (din colecția Clinicii de Pneumologie)

• opacități multiple de diferite dimensiuni în echinococoza pulmonară secundară

• opacități cu contur neregulat, necroza centrală, pereți calcificați în echinococoza multiloculară.

Tomografia computerizată – evidențiază numărul, dimensiunea, structura și localizarea leziunilor, lipsa adenopatiilor medistinale și hilare (fig. 14.3). Este superioară ecografiei în detecția chistelor extrahepatice. Este utilă și în monitorizarea tratamentului.

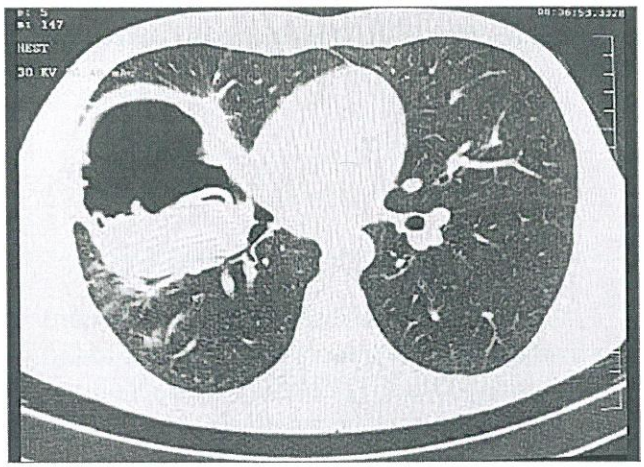


Fig.14.3. Formațiune chistică 93/82/130 mmAP/LL/CC, cu pereți groși de până la 11 mm și cu membrană proligeră decolată în interior; cavitatea comunică cu bronșia lobului mediu (sursa Clinica de Pneumologie)

Rezonanța magnetică nucleară este utilă pentru chistul hidatic complicat (evidențiază mai bine capsula chistului), leziunile din creier.

Examenul ecografic – este util pentru evidențierea chistelor periferice, aflate în contact cu peretele toracic, a chistelor pleurale și a celor hepatice.

Examenul bronhologic permite evidențierea unei fistule între chist și bronșie.

Examenul de laborator evidențiază leucopenia sau trombocitopenia, iar eozinofilia este sugestivă, dar apare doar la 25% din cazuri, anomalii ale funcției hepatice.

Diagnosticul imunologic – Anticorpi specifici circulanți evidențiați cel mai frecvent prin ELISA și hemaglutinare indirectă (IgG1 și IgG4 specifici) și antigeni specifici evidențiați prin imunelectroforeza (Ag 5 și AgB specifici) – dar doar în 50% din cazuri sunt imunogeni.

IDR Cassoni – injectarea intradermică de lichid hidatic – produce o papulă eritematoasă în mai puțin de 60 minute.

Diagnosticul de certitudine este cel parazitologic (evidențierea de resturi de membrană, protoscolexi), dar este pozitiv doar în cazul vomei hidatice.

La **diagnosticul diferențial**, în funcție de stadiul evolutiv, intră în discuție:

• tuberculoza pulmonară nodulară, caverna plină, tuberculom, tumori pulmonare benigne (hamartom, leiomiomul, hemangiomul), metastaze, anevrisme artrio-venoase intrapulmonare, pleurezii închistate (intrascizurale), tumori parietale – în chistul hidatic pulmonar necomplicat, unic sau multiplu

• pneumonii abcedate, tuberculoza cavitară, tumori pulmonare maligne – primitive suprainfectate, abcese pulmonare, malformații congenitale (chist aeric infectat și umplut cu lichid), chisturi bronhogenice – în cazul chistului hidatic pulmonar parțial/total evacuat

Tratamentul este medical și chirurgical cu scopul de a îndepărta chistul, de a trata cavitatea perichistică, de a evita deversarea ce duce la infecție secundară sau anafilaxie, de a evita recidivele.

Antibioterapia antiparazitară se administrează ca unic tratament în hidatitoza pulmonară cu chist pulmonar cu diametru sub 10 cm sau chist hepatic sub 5 cm diametru și în hidatitoza multiplă (1 până la 3 luni zilnic) și ca tratament adjuvant pre și postoperator (1 lună preoperator și 1-3 luni postoperator).

Medicația antiparazitară

• Albendazol (antihelmintic) 10-15mg/kg /zi, până la maxim 400 mg administrat în două doze în timpul mesei, 1-3 luni

• Praziquantel 25mg/kg/zi, administrat o doză pe zi, asociat cu Albendazol

• terapii alternative: Mebendazol, Ivermectina

Tratamentul chirurgical al chistului pulmonar se realizează:

• toracoscopic, când se evacuează conținutul chistului sau se îndepărtează chistul

• prin drenaj percutan sub ghidaj ecografic/computer tomografic, cu aspirația chistului și instilarea de soluții antiparazitare.

BIBLIOGRAFIE

1. Pedro LM.Clinical manifestations and diagnosis of echinococcosis.UpToDate [Internet].2019 June 04 [cited 2021 Jun 9]. Available from: https://www.uptodate. com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-echinococcosis

2. Cystic echinococcus classification and treatment .UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jun 9]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/image/print?imageKey=ID% 2F71806&topicKey=ID%2F5671&source=outline_link

3. Pedro LM.Epidemiology and control of echinococcosis - UpToDate [Internet]. 2019 Sep 17 [cited 2021 Jun 9]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ epidemiology-and-control-of-echinococcosis

4. Pedro LM .Treatment of echinococcosis - UpToDate [Internet]. 2020 Feb 20.[cited 2021 Jun 9]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-echinococcosis

5. Rădulescu S.Parazitoze ale aparatului respirator. În: Bogdan MA,Editor. Pneumologia. București: Editura Universitară „Carol Davila"; 2008: 180-2

6. Rădulescu S, Angelescu N, Horvat T, Lazar L, Cretu C, Popa L, Filiu P, Ene V, Burcos T, Ifrim S, Popa G. Studiu Clinic al eficienței tratamentului cu Albendazol în hidatidoza umană. Chirurgia (București); 1997; 92(5): 331-5

15

MICOBACTERIOZE NETUBERCULOASE

Ruxandra-Mioara Râjnoveanu

Introducere. Date epidemiologice

Îmbolnăvirea organismelor cu micobacterii netuberculoase (NTM sau MNT) poartă denumirea de micobacterioze [1]. Alți termeni similari pentru acest grup de micobacterii care determină boli diferite de tuberculoza sunt: micobacterii non-tuberculoase, micobacterii atipice, micobacterii de mediu, MOTT: Mycobacteria Other Than M. Tuberculosis sau NTM: Non-Tuberculous Mycobacteria [2]. Importanța cunoașterii lor este în creștere, pe măsura dezvoltării metodelor moleculare de diagnostic [3] și a creșterii incidenței infecției cu MNT raportată la nivel global [4]. Micobacteriozele sunt frecvente în țările industrializate, cu incidențe care variază între 1-1,8 $^{0}/_{0000}$ cazuri [5]. Creșterea numărului de îmbolnăviri cu MNT poate fi explicată în parte ca urmare a creșterii mediei de vârstă a populației, a utilizării tratamentelor imunosupresoare, a infecției HIV/SIDA și a scăderii ratei de vaccinare BCG (Bacillus Calmette-Guerin) [2]. Date epidemiologice din Finlanda și Suedia au sugerat o reducere a limfadenitelor cervicale cu MNT ca urmare a imunizării copiilor cu BCG [6]. Date exacte de prevalență și incidență ale îmbolnăvirilor cu diferitele specii de MNT sunt dificil de precizat, pe de-o parte ca urmare a faptului că raportarea lor nu este obligatorie în majoritatea țărilor. Pe de altă parte, izolarea microbiologică a MNT nu este un indicator obligatoriu de boală [6].

Etiopatogenie

- Micobacteriile netuberculoase constituie grupul cel mai cuprinzător din cadrul genului *Mycobacterium*, fiind cunoscute peste 190 de specii și subspecii de MNT [3], cu o varietate mare din punct de vedere al distribuției geografice pe glob [7].
- Sunt acele specii de micobacterii care **nu** aparțin *Complexului Mycobacterium tuberculosis (Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis, Mycobacterium africanum, Mycobacterium canetti* și *Mycobacterium microti)* și *Mycobacterium leprae.*
- Sunt larg răspândite în mediul înconjurător, fiind considerate ubiquitare în rezervele de apă, atât din rețelele urbane cât și din apele naturale, sol, vegetație, produse alimentare, lapte, pe tegumente sau în diferitele cavități ale organismului uman sau animal. Apa de la robinet este considerată rezervorul cel mai important pentru MNT patogene pentru om, fiind o problemă de sănătate publică. Cu toate că, de cele mai multe ori sursa infecției nu poate fi identificată, se consideră că se transmit din mediul înconjurător prin inhalare, ingestie și prin inoculare

[8]. Exceptând câteva cazuri izolate raportate, nu există dovezi despre transmiterea MNT de la om-la-om sau de la animal-la-om. [5,9].

• Expunerea la surse de MNT din mediu poate determina pătrunderea lor la nivel respirator dar prin intervenția mecanismelor naturale de apărare, ele pot fi epurate din organism și astfel nu determină infecție [9]. O altă posibilitate este colonizarea tractului respirator de către MNT, fără a determina îmbolnăvire, respectiv simptome. În alte situații, MNT care au infectat tractul respirator și țesutul pulmonar determină progresia infecției și apariția bolii și a tabloului clinic [10]. Ocazional, infectarea se poate produce cu mai multe specii diferite de micobacterii netuberculoase [2].

Factorii de risc

În dezvoltarea micobacteriozelor netuberculoase un rol important îl are interacțiunea dintre factorii care țin de mediul înconjurător, cât și factorii care țin de gazdă.

Dintre ***factorii climatici*** care cresc riscul în populație se notează mai ales mediile umede, calde cu presiune atmosferică crescută a vaporilor (piscină și cadă cu hidromasaj, jacuzzi – mai ales de interior, dar și piscinele din exterior) și solul [11].

Între ***factorii care cresc susceptibilitatea gazdei*** la MNT se numără:

• agregarea bolii în familie, fiind sugerată o posibilă predispoziție genetică pentru transmiterea susceptibilității la boală
• vârsta avansată
• anomalii scheletale toracice
• index de masa corporală scăzut
• afecțiuni pulmonare preexistente: bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC), bronșiectazii, pneumoconioze, fibroza chistică, tuberculoză în antecedente
• afecțiuni care scad imunitatea: neoplazii, artrita reumatoidă, infecția HIV, imunosupresia post-transplant, boala Sjogren, etc.
• agenți chemoterapeutici, terapii imunomodulatoare, precum terapiile anti-TNF-alpha
• utilizarea corticosteroizilor, inclusiv a formelor inhalatorii
• fenotipul descris în *sindromul Lady Windermere* – femeie, rasa caucaziană, post-menopauză, longilină și zveltă, având coloana vertebrală curbată, anomalii ale sternului, prolaps de valvă mitrală [9]
• boala de reflux gastro-esofagian [9,11].

Clasificare

Din punct de vedere taxonomic, este important să fie cunoscute cele mai frecvente specii de micobacterii netuberculoase identificate în laboratoarele de medicină umană și veterinară.

În funcție de anumite ***caractere pe mediile de cultură*** precum: ***viteza de creștere, reactivitatea la lumină (pigmentogeneza) și morfologia coloniilor***, aceste micobacterii netuberculoase au fost încadrate în anii 1959-1966 de Runyon în patru grupe [1,6,12,13] (tabel 15.1).

În funcție de ***patogenitate***:

• Oportuniști condiționat patogeni (*M. fortuitum, M. chelonae*)
• Oportuniști patogeni (*M. kansasii, M. marinum*)
• Nepatogeni – saprofiți (*M. vaccae, M. smegmatis*)

Patogenitatea MNT este redusă comparativ cu cea a micobacteriilor tuberculoase. Germenii oportuniști produc îmbolnăviri în condițiile scăderii imunității organismului [12].

La pacienții imunocompromiși, principala cale de infectare cu speciile de *M. avium complex (MAC)* este e intestinală, urmată de calea inhalatorie. Aproximativ 60 de specii de MNT sunt recunoscute ca și patogeni importanți implicați în infecțiile la om [8, 15]. De menționat faptul că patogenitatea speciilor diferă și în funcție de anumite zone geografice [16].

Tablou clinico-radiologic

La om, MNT pot determina atât infecții asimptomatice, cât și îmbolnăviri simptomatice. Pot surveni la toate vârstele și pot fi localizate atât la nivel pulmonar cât și extrapulmonar [16].

Tipul de îmbolnăvire depinde de mai mulți factori:

• specia de micobacterii nontuberculoase
• calea de transmitere și gradul expunerii
• terenul imunologic al gazdei [8,15].

Deși, în mod tradițional infecțiile și îmbolnăvirile cu MNT erau asociate cu imunodeficiențe sau afectări pulmonare severe, ele pot să apară și la indivizi fără o deficiență imună evidentă [17].

Tabel 15.1. Clasificarea micobacteriilor netuberculoase după pigmentogeneza și viteza de creștere [după 14 adaptat]

Grupa I – Micobacterii fotocromogene Colonii nepigmentate la întuneric, se pigmentează în galben portocaliu după expunere la o sursă de lumină *M. kansasii* *M. marinum*	**Grupa I-III** **Cu creștere lentă** pe mediile de cultură
Grupa II – Micobacterii scotocromogene Culturile se pigmentează în galben portocaliu atât după expunere la o sursă de lumină cât și la întuneric *M. gordonae* *M. scrofulaceum*	
Grupa III – Micobacterii necromogene Culturile nu se pigmentează nici după expunere la o sursă de lumină, nici la întuneric *M. avium complex (MAC) care cuprinde:* *M. avium* *M. intracellulare* *M. chimaera* *M. terrae complex* *M. ulcerans* *M. xenopi* *M. simiae* *M. malmoense* *M. szulgai* *M. asiaticum* *M. haemophilum*	

Grupa IV – Micobacterii cu creștere rapidă
Culturile apar după 2-5-7 zile pe mediile solide standard

M. fortuitum complex:	*M. abscessus:*
M. fortuitum	*M. abscessus subspecii abscessus*
M. peregrinum	*M. abscessus subspecii bolletii*
M. porcinum	*M. abscessus subspecii massiliense*
M. chelonae	*M. smegmatis*
	M. mucogenicum

• Infecțiile cu MNT sunt localizate în 85% cazuri la nivelul aparatului respirator. Apar frecvent mai ales la pacienții cu afecțiuni respiratorii preexistente. În acest caz, tabloul clinic al micobacteriozelor este similar cu cel al bolii pulmonare preexistente: tuse (productivă sau seacă), dispnee, ocazional hemoptizie, fatigabilitate, febră și scădere ponderală (mai puțin frecvente față de tuberculoză). Aceleași simptome se pot întâlni însă și dacă MNT apar în absența acestor condiții pulmonare preexistente [18].

La om, sunt descrise cel mai frecvent patru **sindroame clinice** determinate de micobacteriile netuberculoase.

1. **Boala pulmonară** – mai ales la persoanele în vârstă, cu sau fără afecțiuni pulmonare preexistente și la pacienții cu fibroză chistică, fiind cauzate în principal de *Complexul Mycobacterium avium (MAC), Mycobacterium abscessus* subsp *abscessus*, și *Mycobacterium kansasi* [3]. Date mai recente, evidențiază o predominanță mai mare a micobacteriozelor pulmonare cu MAC la femeile post-menopauză [5]. Tabloul clinic și radiologic seamănă cu cel al tuberculozei pulmonare, cu infiltrate localizate la nivelul lobilor superiori și cavități, dar simptomele sunt mai puțin severe. Sunt descrise două forme majore de micobacterioză pulmonară cu MAC la adulți:

• forma fibrocavitară – cavitățile se formează extensiv în timp, ca urmare a distrucției silențioase a parenchimului pulmonar. Cavitățile, localizate tot la nivelul lobilor superiori, similar cu tuberculoza dar cu pereți mai subțiri și opacitate mai redusă pericavitar, se descriu și în micobacteriozele cu *Mycobacterium kansasii* (90% cazuri) și în infecțiile cu *Mycobacterium xenopi* [18];

• forma nodulară/bronșiectatică - apare pe teritoriul bronșiectaziilor preexistente, de exemplu la pacienții cu tuberculoză în antecedente sau la cei cu fibroză chistică [8] (fig. 15.1).

În cazul ***micobacteriozelor care apar la indivizi fără boli pulmonare cunoscute sau suspectate***, este notată o predominanță a apariției lor la sexul feminin, peste 50 ani, nefumătoare și care de obicei prezintă simptome respiratorii progresive și infecții respiratorii recurente pe parcursul mai multor ani de zile, ca urmare a unor bronșiectazii care nu sunt diagnosticate în timp. Identificarea repetată a MAC pe mediile de cultură se asociază cu leziuni radiologice importante, declinul accelerat al funcției respiratorii și creșterea mortalității. Din punct de vedere radiologic, această formă de micobacterioză pulmonară cu MAC se asociază cel mai frecvent cu noduli mici multipli și bronșiectazii cilindrice (deseori în câmpurile pulmonare mijlocii) – forma nodulară/

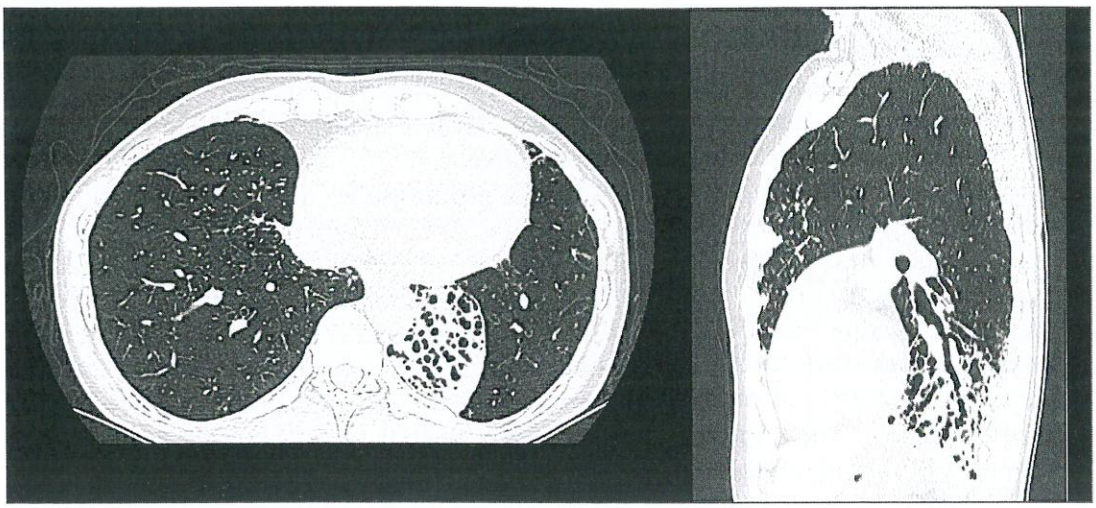


Fig.15.1.
A, B – Aspect CT toracic care evidenţiază traiecte bronşiectatice bazale LIS la un pacient cu MAC (Arhiva Spitalului de Pneumoftiziologie „Leon Daniello" Cluj-Napoca)

bronşiectatică. Sindromul cu infiltrate de lob mediu sau la nivelul lingulei este cunoscut şi sub denumirea de sindromul Lady Windermere [3].

Alte forme mai puţin frecvente de micobacterioze pulmonare cu MAC sunt:

- nodulii pulmonari solitari – similari cu cei din cancerul bronhopulmonar
- pneumonita de hipersensibilitate – la indivizi imunocompetenţi, fără o boală pulmonară preexistentă, mai ales după expunerea la băile din cadă cu hidromasaj („hot tub lung").

2.**Afectarea ganglionară** – limfadenite superficiale, mai ales în regiunea cervicală, la copii (imunocompetenţi, cu vârste între 1-5 ani) [8] fiind cauzate cel mai frecvent de *MAC, Mycobacterium scrofulaceum* sau *M. malmoense* şi *Mycobacterium haemophilum* (Nordul Europei) [3].

3.**Afectarea cutanată şi a ţesutului moale** – apare prin inoculare directă, cel mai frecvent cu *Mycobacterium marinum*, agentul cauzal al granuloamelor din acvariu şi din piscine, ca urmare a rezidenţei la clor [3]. Alte specii implicate în acest tip de afectare sunt *Mycobacterium ulcerans, MAC* sau *Mycobacterium fortuitum*, ultimul fiind comensal pe tegumentul uman, dar se poate întâlni şi pe echipamentele medicale (endoscop, soluţii chirurgicale) [8,15]. Speciile de MNT cu creştere rapidă pot fi nosocomiale, incluzând infecţiile asociate intervenţiilor chirurgicale.

Boala diseminată apare la pacienţii cu imunodeficienţe severe, fiind cauzată frecvent de MAC şi mai rar de micobacteriiile netuberculoase cu creştere rapidă (*M. abscessus, M.fortuitum, Mycobacterium chelonae*) [3]. Incidenţa micobacteriozelor diseminate cauzate de MAC a scăzut foarte mult ca urmare a profilaxiei eficiente a MAC şi a terapiei antiretrovirale potente [6]. Forma diseminată de micobacterioză (în principal cu *M.chimaera*) a fost descrisă şi consecutiv expunerii la echipament contaminat utilizat în chirurgia cardiacă [3].

Criteriile bacteriologice pentru diagnosticul calităţii de agent determinat al **îmbolnăvirii cu MNT** (diferenţiere de calitatea de agent de colonizare)

- Întrucât micobacteriile netuberculoase sunt ubiquitare în mediul înconjurător, faptul că sunt identificate la nivelul tractului respirator poate să semnifice doar colonizare, fără a avea semnificaţia de boală. In consecinţă au fost stabilite anumite criterii bacteriologice care să permită diferenţierea colonizării de boală [5].
- În scop diagnostic se recomandă > 1 cultură pozitivă cu MNT şi aceleaşi specii de MNT (sau subspecii în cazul *M. abscessus*) trebuie să fie izolate în ≥ 2 culturi din spută [16].
- La microscopie se preferă coloraţia specimenelor recoltate prin metoda cu fluorocromi. Cultivarea se recomandă atât pe medii solide cât şi lichide, cu adaptarea condiţiilor de creştere şi a temperaturii din

incubator în cazul anumitor specii suspicionate (*M. haemophilum, M. genavense, and M. conspicuum*)[5].

• Identificarea micobacteriilor netuberculoase este dificilă, complexă, posibilă în Laboratoarele Naționale de Referință utilizând medii speciale, teste enzimatice, metode imunocromatografice, teste de biologice moleculară (PCR – *polimerase chain reaction; Finger printing*)[12]. În ceea ce privește antibiograma, aceasta nu se efectuează de rutină decât la câteva specii, una dintre explicații fiind lipsa standardizării [2]. În cazul izolării speciilor aparținând *MAC* se recomandă testarea de rutină doar pentru claritromicină, iar în cazul identificării *M. kansasii* antibiograma se face de rutină doar la rifampicină [16].

Criteriile clinice și bacteriologice pentru diagnosticul îmbolnăvirilor pulmonare cu micobacterii netuberculoase (tabel 15.2)

Evaluarea minimă a unui pacient cu suspiciune de micobacterioză pulmonară trebuie să cuprindă:

• radiografia pulmonară; în absența imaginii cavitare se recomandă tomografia computerizată toracică (CT toracic);

• ≥ 2 eșantioane de spută pentru examenul bacteriologic;

• excluderea altor boli, ca de exemplu tuberculoza pulmonară.

Evaluarea completă în caz de suspiciune de micobacterioză (*Mycobacterium avium complex (MAC), M. kansasii, M. abscessus*, ș.a.) include criteriile descrise în tabel 15.2. Nu este încă pe deplin cunoscut dacă aceste criterii sunt universal aplicabile pentru toate speciile de MNT patogene la nivel respirator [5].

Dacă frecvența speciilor izolate este inconstantă sau e vorba de specii de contaminare din mediul înconjurător este recomandată consultarea experților [5,16].

Se recomandă monitorizarea atentă („watchful waiting") a cazurilor la care se suspicionează micobacterioza pulmonară dar care nu îndeplinesc criteriile de diagnostic (tabel 15.2.) până când se confirmă sau se exclude diagnosticul [5,16].

Diagnosticul de micobacterioză pulmonară *per se* nu impune instituirea tratamentului. Această decizie este individualizată și se bazează pe evaluarea beneficiilor și a riscurilor terapiei, vârsta pacientului, comorbidități, pe observarea atentă a patogenității speciei de MNT, pe obiectivele tratamentului discutate în prealabil cu pacientul, pe dorința și capacitatea acestuia de a primi terapia [16].

Tabel 15.2. Criteriile clinice și bacteriologice pentru diagnosticul îmbolnăvirilor pulmonare cu micobacterii netuberculoase [după 16 adaptat]

Criteriul clinic	simptome pulmonare sau sistemice	ambele criterii sunt necesare
Criteriul imagistic	opacități nodulare sau cavitare pe radiografia pulmonară sau bronșiectazii cu multiplii noduli mici la CT toracic	
ȘI excluderea altor diagnostice		
Criteriul bacteriologic 1. Culturi pozitive din minim 2 eșantioane diferite de spută expectorată. Dacă rezultatele nu susțin diagnosticul, se repetă microscopiile și culturile. SAU 2. Cultură pozitivă din minim 1 spălătură sau lavaj bronșic. SAU 3. Aspect histopatologic din biopsie transbronșică sau pulmonară cu aspect caracteristic micobacteriozelor (inflamație granulomatoasă sau BAAR pozitiv la microscopie) și culturi pozitive pentru MNT sau biopsie cu aspect caracteristic micobacteriozelor (inflamație granulomatoasă sau BAAR pozitiv la microscopie) și ≥ 1 spută sau spălătură bronșică cu cultură pozitivă pentru MNT		

Tratament

Tratamentul medicamentos al micobacteriozelor netuberculoase se poate face empiric dacă se ia decizia de inițiere, fără să fie indicată efectuarea de rutină a antibiogramei. În general, recomandarea de tratament este de 12 luni după negativarea în cultură, astfel că durata totală de tratament poate poate ajunge la 15-18 luni [2,19]. În România regimurile terapeutice se discută în colectivul medical al unității medicale. Tratamentul trebuie efectuat sub directă observare, ca și în cazul tuberculozei [2].

Deși nu este precizată frecvența optimă de monitorizare a progresiei bolii la pacienții la care se are în vedere o posibilă inițiere a tratamentului, se

consideră că această monitorizare trebuie efectuată în funcție de extensia bolii. În general examenul bacteriologic trebuie repetat la 2-3 luni și imagistica toracică la aproximativ 6 luni. Pozitivarea sau creșterea încărcăturii bacteriene, apariția cavităților sau agravarea nodulației pulmonare sunt considerate semne de progresie a bolii și sunt argumente pentru inițierea tratamentului [19].

În funcție de specia de MNT se utilizează diferite regimuri terapeutice. Tratamentul celor mai frecvente boli provocate de MNT sunt descrise în tabelul 15.3.

La pacienții HIV pozitivi cu CD4 < 50 x10^6/L se recomandă profilaxia bolii diseminate cu MAC (Azitromicină 1200 mg/săptămână sau Rifabutin 300 mg/zi sau Claritromicină 500 mg x 2/zi) pentru toată viața sau în funcție de controlul viremiei și creșterea CD4 [2].

Tabel 15.3. Tratamentul micobacteriozelor cu anumite specii de MNT [după 2 adaptat]

M. avium complex (MAC) Durata, dozele și regimul diferă în funcție de forma clinico-radiologică	• Claritomicină 500 mg x 2/zi sau Azitromicină 250 mg zilnic • Etambutol 15 mg/kgc (sau 25mg/kgc în primele 2 luni) • Rifampicină sau Rifabutin ± aminoglicozid (Streptomicină sau Amikacină) intermitent • Ocazional o chinolonă
M. kansasii	• Rifampicină + Etambutol ± Isoniazidă • Claritromicină sau Azitromicină ± aminoglicozid
M. xenopi	• Claritomicină • Ciprofloxacină • Etambutol
NTM cu creștere rapidă (M.fortuitum complex, M. abcessuss, M.chelonae)	În funcție de sensibilitatea in vitro: doxiciclină, amikacină, chinolonă, imipenem, claritromicină, cefoxitim
M. marinum 6-12 luni	• Rifampicină + Etambutol • ± Minocyclină sau Doxiciclină • ± Amikacina • ± Claritomicina

BIBLIOGRAFIE

1. Pop CM. Evidențierea micobacteriilor tuberculoase, În: Elemente practice în pneumologie, Ed. Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca, 2017, 83-85
2. Ghidul metodologic de implementare a programului național de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei: 2015-2020, Ed. ALPHA MDN, Buzău, 2015
3. Griffith DE. Overview of nontuberculous mycobacterial infections, https://www.uptodate.com/contents/5342
4. Donohue MJ, Wymer L. Increasing prevalence rate of nontuberculous mycobacteria infections in five states, 2008–2013. Annals of the American Thoracic Society. 2016 Dec;13(12):2143-50
5. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, Holland SM, Horsburgh R, Huitt G, Iademarco MF, Iseman M. American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:367-416
6. Griffith D, Wallace R. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections. UpToDate. Wellesley: UpToDate. 2004
7. Hoefsloot W, Van Ingen J, Andrejak C, Ängeby K, Bauriaud R, Bemer P, Beylis N, Boeree MJ, Cacho J, Chihota V, Chimara E. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. European Respiratory Journal. 2013 Dec 1;42(6):1604-13
8. Alia E, Atypical Mycobacterial Disease, https://emedicine.medscape.com/article/1105570-overview#a4
9. Chan ED, Iseman MD. Underlying host risk factors for nontuberculous mycobacterial lung disease. InSeminars in respiratory and critical care medicine 2013 Feb (Vol. 34, No. 01, pp. 110-123). Thieme Medical Publishers
10. Ryan KJ, Ray CG. Medical microbiology. McGraw Hill. 2004;4:370
11. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. Clinics in chest medicine. 2015 Mar 1;36(1):13-34
12. Jimborean G, Ianoși ES, Pneumologie: tuberculoza pulmonară și extrapulmonară, Ed. University Press, Târgu Mureș, 2010, 24-26
13. Griffith DE, Wallace Jr RJ. Microbiology of nontuberculous mycobacteria. Recuperado el. 2014;25(08)
14. Runyon EH. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. Medical Clinics of North America. 1959 Jan 1;43(1):273-90
15. Dieudonne A., Atypical Mycobacterial Infection, https://emedicine.medscape.com/article/972708-overview
16. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace Jr RJ, Andrejak C, Böttger EC, Brozek J, Griffith DE, Guglielmetti L, Huitt GA. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Clinical Infectious Diseases. 2020 Aug 14;71(4):e1-36
17. Shah NM, Davidson JA, Anderson LF, Lalor MK, Kim J, Thomas HL, Lipman M, Abubakar I. Pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare is the main driver of the rise in non-tuberculous mycobacteria incidence in England, Wales and Northern Ireland, 2007–2012. BMC infectious diseases. 2016 Dec;16(1):1-6
18. Brown-Elliott BA, Griffith DE, Wallace RJ. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. Clinics in laboratory medicine. 2002 Dec 1;22(4):911-25
19. Kasperbauer S, Daley CL. Treatment of Mycobacterium avium complex pulmonary infection in adults. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-mycobacterium-avium-complex-pulmonary-infection-in-adults

16

FIBROZA CHISTICĂ

Sorin C. Man

Fibroza chistică (FC) sau mucoviscidoza este o boală multisistemică, genetică, autosomal-recesivă, care limitează speranța de viață, cauzată de mutația genei CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), care afectează în principal sistemul respirator, dar și pancreasul, ficatul, rinichii, intestinul, sistemul urogenital, scheletul și glandele sudoripare. Fibroza chistică poate fi definită și ca o exocrinopatie autosomal recesivă ce afectează multiple țesuturi epiteliale [1]. Denumirea de fibroză chistică derivă din modificările histologice caracteristice (fibroză și chisturi) decelate la nivelul pancreasului, în timp ce numele de mucoviscidoză este secundar mucusului vâscos caracteristic bolii.

Epidemiologie

FC poate să apară în orice grup etnic, dar este mai frecventă la caucazieni, fiind cea mai frecventă boală genetică cu potențial letal la acest grup etnic [2]. FC apare cel mai frecvent la populațiile albe din nordul Europei, America de Nord și Australia / Noua Zeelandă [2]. Prevalența bolii variază de la țară la țară și între diferite grupuri etnice din aceeași țară (tabelul 16.1).

Speranța mediană de viață în prezent este estimată la aproximativ 40-50 de ani [2]. Astfel, FC nu mai este o boală exclusiv pediatrică în prezent.2 De fapt, în multe țări, copiii reprezintă mai puțin de 50% din pacienții cu FC [2,3].

Tabel 16.1. Prevalența FC și portajului [1,3]

Grup etnic	Prevalența bolii (cazuri/nou-născuți vii)	Prevalența portajului (purtători/ populație)
Evrei Ashkenazi	1/2300	1/24 (4,2%)
Caucazieni europeni nehispanici	1/3300 – 1/2500	1/25 (4,0%)
Caucazieni americani hispanici	1/13 500 – 1/7000	1/58 (1,7%)
Americani africani	1/14 500 – 1/10 000	1/61 (1,6%)
Americani asiatici	1/35 300 – 1/33 000	1/94 (1,1%)

Este util de cunoscut prevalența FC în structura etiologică a unor semne sau sindroame. Astfel, FC este responsabilă de multe cazuri de insuficiență pancreatică exocrină, boli pulmonare cronice severe, deshidratare hiponatremică, polipoză nazală, pansinuzită, prolaps rectal, pancreatită, colelitiază și hiperglicemie nonautoimună insulino-dependentă

(diabet zaharat secundar). În diagnosticul etiologic al acestor semne sau sindroame va intra și FC.

Genetică

FC este cauzată de mutații ale genei care codifică CFTR, genă localizată pe brațul lung al cromozomului 7. FC se transmite într-un mod autosomal recesiv: ambele gene trebuie să fie afectate de mutații cauzatoare de FC pentru apariția bolii; mutațiile pot să fie identice (homozigot) sau diferite (heterozigot) [3,4]. Până în prezent s-au descris 2103 de mutații (variante) ale genei CFTR, 442 având consecințe clinice [5]. Douăzeci și trei de mutații reprezintă aproximativ 90% din variantele care provoacă FC la caucazienii non-hispanici. Baza de date CFTR2 (www.cftr2.org) prezintă mutațiile cu un rol patogenetic bine definit. Aproximativ 70% din indivizii caucazieni cu FC poartă cel puțin o mutație F508del (denumită în trecut delta F508), adică absența codonului fenilialaninei din poziția 508 [3,6]. Cele mai frecvente mutații în România sunt F508del (53,6% din cromozomi purtând această mutație), G542X (4,6%), W1282X (2,1%), CFTRdele2,3 (21kb) (1,2%) și 2789+5G > A (0,9%). Pentru 31,2% din cromozomi mutația a rămas necunoscută. Confrom acestui studiu doar 33,3% din pacienții cu FC din România prezintă genotipul homozigot F508del/F508del, comparativ cu 46% în Europa [7]. Cele mai frecvente mutații ale genei CFTR în funcție de grupul etnic sunt prezentate în tabelul 16.2.

Tabel 16.2. Cele mai frecvente mutații ale genei CFTR în funcție de grupul etnic [1,3,6]

Grup etnic	Mutație	Frecvența mutației (%) *
Evrei Ashkenazi	W1282X Δ F508	46 31
Caucazieni europeni non-hispanici**	Δ F508 G542X	72 2,28
Caucazieni americani hispanici	Δ F508 G542X	54 5,10
Americani africani	Δ F508 3120 + 1G > T	44 9,57
Americani asiatici	ΔF508 3849 + 10kbC > T	39 5,31

** % dintre pacienții cu FC care poartă cel puțin o mutație genetică de acel tip*
*** aproximativ 50% din pacienții cu FC sunt homozigoți pentru mutația ΔF508*

Cele peste 400 de mutații cu consecințe clinice ale genei CFTR pot fi clasificate în 6 clase în funcție de mecanismul molecular implicat (tabelul 16.3) [1,5,8]. Cunoașterea claselor de mutații este importantă din punct de vedere terapeutic. În general, mutațiile din clasele I, II și III prezintă consecințele cele mai severe, acești pacienți dezvoltând de obicei și insuficiență pancreatică, în timp ce mutațiile din clasele IV, V și VI produc un fenotip mai ușor [2,3,5,8]. Totuși corelația genotip-fenotip este slabă în ceea ce privește afectarea pulmonară din FC, dar ceva mai puternică legat de afectarea pancreatică [2]. Baza de date CFTR2 (www.cftr2.org) furnizează informații despre legătura dintre genotip și fenotip [2].

Tabel 16.3. Clasele de mutații ale genei CFTR [1,3,5,8]

Clasa de mutații	Disfuncția CFTR	Exemple
I	Nu se sintetizează proteina CFTR	W1282X, G542X, R553X, R1162X
II	Proteina se sintetizează, dar nu este procesată corect și nu ajunge la nivelul membranei celulare	F508del, N1303K, G85E, I507del
III	Proteina CFTR ajunge la nivelul membranei celulare, dar mecanismul de deschidere este afectat	G551D, G551S, G1349D, S549R
IV	Proteina CFTR este exprimată la nivelul membranei celulare, dar prezintă conductanță redusă pentru anioni	R117H, R334W, R347P
V	Proteina CFTR este exprimată la nivelul membranei celulare, dar în cantitate redusă	3849+10kbC > T, 2789+5G > A, A445E,
VI	Proteina CFTR este exprimată în cantitate redusă la nivelul membranei celulare datorită stabilității reduse (turnover crescut al CFTR)	Q1412X, 120del23, N287Y

Fiziologia CFTR

CFTR este o proteină membranară integrală și se exprimă în principal la nivelul membranei apicale a celulelor epiteliale (acinare și altele) situate în căile respiratorii, pancreas, ficat (colangiocite), glande salivare, glande sudoripare, intestin și tractul repro-

ducător (canalul deferent) [1]. CFTR are rol de canal pentru anioni (clor, bicarbonat, tiocianat), direcția fluxului ionic fiind dependent de gradientul electrochimic al ionului respectiv [1,3]. CFTR nu este implicat în transportul activ ionic, dar utilizează energia furnizată de hidroliza ATP pentru mecanismul de închidere-deschidere al canalului [1]. Prin intermediul CFTR se realizează secreția Cl^- la nivelul căilor respiratorii, pancreasului, ficatului, intestinului și tractului reproducător, dar și absorbția Cl^- la nivelul glandelor sudoripare [3]. În multe epitelii efluxul de Cl^- și HCO_3^- este urmat de efluxul pasiv al apei [1]. CFTR reglează activitatea altor canale ionice, cum ar fi canalul epitelial de Na^+ [2]. Prin aceste mecanisme, CFTR reglează cantitatea și compoziția secreției glandelor exocrine [1,3]. Astfel, efectele funcționării normale ale CFTR sunt: (1) hidratarea lichidului de la suprafața căilor respiratorii (lichid de suprafață a căilor respiratorii sau fluid periciliar = un strat lichid care acoperă suprafața celulelor epiteliale ale căilor respiratorii); (2) hidratarea stratului de mucus; (3) creșterea clearance-ului mucociliar; și (4) alcalinizarea mediului extracelular prin secreția de HCO_3^- [1].

Fiziopatologie

Afectarea bronhopulmonară

Cea mai populară ipoteză patogenetică a pneumopatiei din FC este legată de deshidratarea lichidului periciliar secundară afectării transportului ionic, mai precis scăderea efluxului de Cl^- și HCO_3^- asociată cu un influx crescut de Na^+ [2,3]. Totuși mecanismele sunt mult mai complexe fiind implicate și modificarea proprietăților mucusului (aderență, hidratare, vâscozitate), hiperinflamația și afectarea imunității înnăscute [2]. Depleția lichidului periciliar asociată cu prezența unui mucus hipervâscos sunt cauzele principale ale **scăderii clearance-ului mucociliar** din FC și **obstrucției bronșice** consecutive formării dopurilor de mucus [3]. Obstrucția bronșică, alături de afectarea imunității înnăscute, constituie un factor favorizant pentru colonizarea/infecția cu bacterii de tip *Staphylococcus aureus*, specii de *Pseudomonas* și altele [3]. **Infecția** bronhopulmonară se caracterizează adesea prin formarea de biofilme, antibioticele fiind mai puțin active în astfel de cazuri [3]. Aceste bacterii activează imunitatea înnăscută și dobândită, dar din păcate neutrofilele nu vor putea elimina biofilmul, în schimb proteazele lor (în special elastaza neutrofilică) vor produce leziuni ale căilor respiratorii, cu **inflamație**, distrugerea peretelui căilor respiratorii și **bronșiectazie** [3]. Bronșiectazia constituie un factor favorizant pentru infecție/colonizare, și astfel cercul patogenetic se reia. Se crede că exacerbările din FC apar atunci când crește activitatea metabolică la nivelul biofilmelor bacteriene cu accentuarea infiltratului inflamator neutrofilic de la nivelul căilor respiratorii și activarea macrofagelor [3]. Aceste procese duc la accentuarea obstrucției bronșice [3]. Fiziopatologia pneumopatiei din FC este prezentată în fig. 16.1 [9,10].

Afectarea altor organe

Nu doar glandele exocrine de la nivelului căilor respiratorii sunt afectate; glandele exocrine de la nivelul canalelor pancreatice, canalelor biliare, epiteliului intestinal suferă de procese fiziopatologice similare cu cele de la nivelul căilor respiratorii [1]. Incapacitatea pancreasului exocrin de a seceta Cl^- și HCO_3^- duce la formarea unui mucus vâscos care va obstrua canalele pancreatice urmată de autodigestia organului. Pancreasul prezintă infiltrare grăsoasă și inflamație cronică. În multe cazuri această inflamație duce și la pierderea funcției endocrine a pancreasului cu apariția diabetului zaharat asociat FC [3]. Diabetul zaharat asociat FC este multifactorial: distrugerea pancreasului și rezistență insulinică secundară hormonilor de stres joacă un rol determinant, dar sunt implicați și alți factori [1]. Obstrucția canaliculelor biliare secundară mucusului vâscos conduce la apariția cirozei [3]. Hidratarea inadecvată a conținutului intestinului subțire poate duce la constipație și invaginație intestinală [3].

Manifestări clinice

În mod clasic manifestările FC debutează în copilărie, triada clasică constând în tuse cronică productivă, malabsorbție cu steatoree și falimentul creșterii [1].

Manifestări bronhopulmonare

Manifestările respiratorii constau în tuse cronică productivă, wheezing persistent, raluri crepitante la auscultație [3]. Exacerbările pulmonare ale FC sunt precedate de obicei de o infecției respiratorie

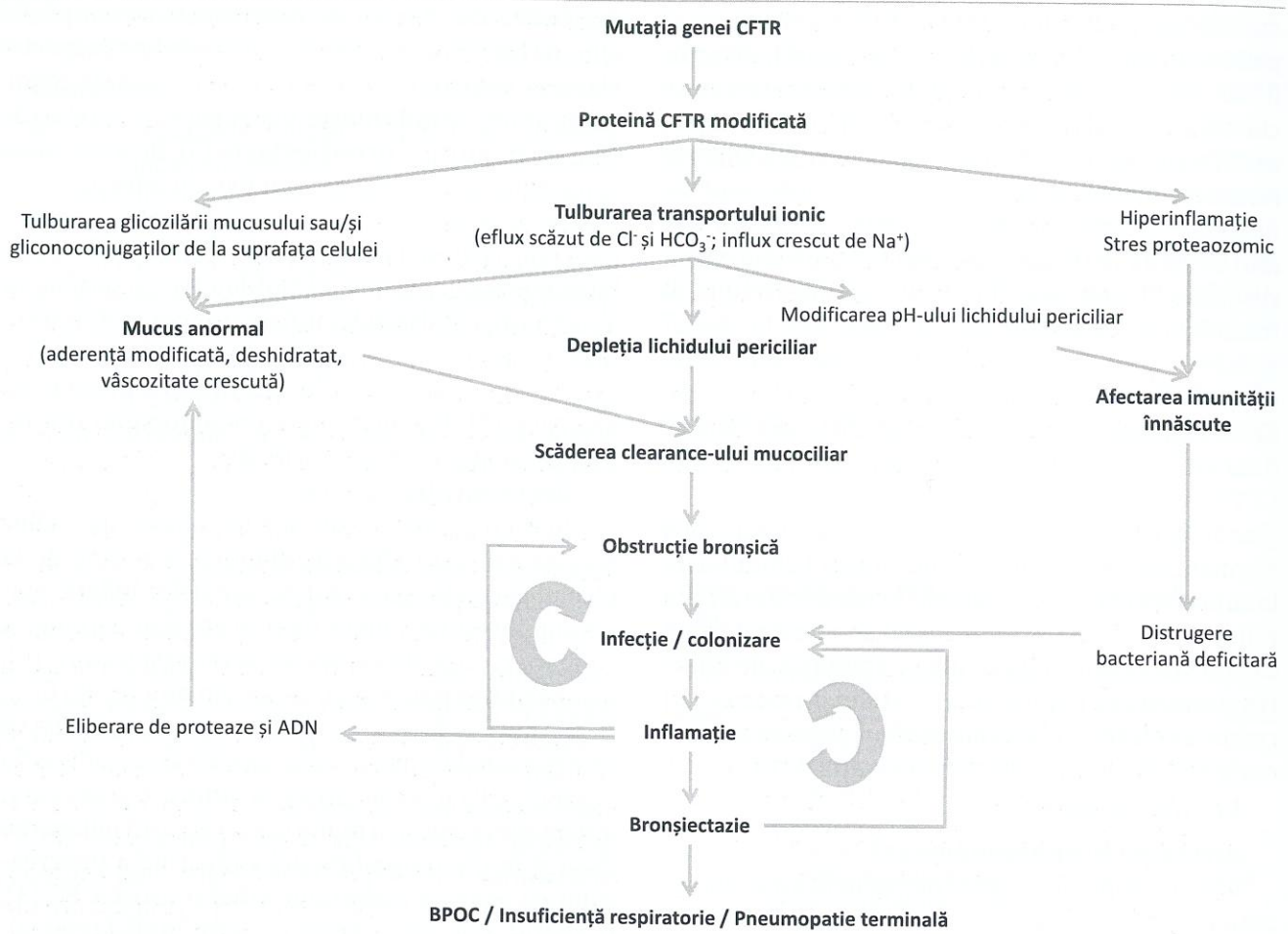


Fig.16.1. Fiziopatologia pneumopatiei din FC [9,10]

virală și se manifestă prin accentuarea tusei, dispnee, modificări de culoare și vâscozitate a sputei, apariția hipoxemiei. Febra este neobișnuită [3]. Etiologia infecțiilor respiratorii în FC sunt dominate de *Staphyloccocus aureus* și *Pseudomonas aeruginosa* (colonii mucoide), dar se întânesc și infecții cu specii de *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, anaerobi, *Aspergillus* și *Candida* [3]. Insuficiența respiratorie apare de obicei înainte de vârsta de 40 de ani [3].

Manifestări rinosinusale

Sinuzita este decelată imagistic la marea parte a pacienților cu FC, dar doar o parte dintre ei prezintă sinuzită cronică clinică manifestată prin durere, anosmie, obstrucție nazală și rinoree [3]. Etiologia sinuzitei este dominată de aceeași germeni care produc și infecțiile bronhopulmonare, sugerând că sinusurile pot constitui un rezervor pentru însămânțarea căilor respiratorii inferioare [1]. Pacienții cu FC mai pot să prezinte și polipi nazali [3].

Manifestări gastrointestinale

Nou-născuții cu FC pot să prezinte ileus meconial, iar ulterior sunt predispuși la obstrucție intestinală distală, manifestată prin constipație, durere abdominală, hemoroizi și prolaps rectal, chiar invaginație ileo-ileală care necesită intervenție chirurgicală [1,3]. Majoritatea pacienților cu FC suferă de reflux gastro-esofagian [3].

Manifestări pancreatice

Aproximativ 80-90% din pacienții cu FC prezintă insuficiență pancreatică cu malabsorbție de lipide

și deficite de vitamine liposolubile (A, D, E, K) [1,3]. Secundar acestor deficiențe pacientul poate să prezinte falimentiul creșterii, malnutriție, osteopenie cu fracturi și tulburări de coagulare [1,3]. Pacienții fără insuficiență pancreatică exocrină prezintă un fenotip clinic mai puțin sever.

Diabetul zaharat asociat FC apare la peste 30% din adulții cu FC [1]. Deși cetoacidoza apare rar, complicațiile micro- și macrovasculare pot să apară în evoluția bolii [3].

Manifestări hepatobiliare

Hepatopatia asociată FC apare de obicei la vârsta copilăriei, manifestată prin ciroză multilobulară, hipertensiune portală cu varice esofagiene și insuficiență hepatică [1,3].

Alte manifestări

La unii pacienți adulți de sex masculin, diagnosticul de FC se formulează după evaluarea etiologică a infertilității [3]. Spermatogeneza este normală, dar aproape la toți bărbații (99%) cu FC se constată absența bilaterală a ductului deferent; mecanismul absenței nu este elucidat [1,3]. Fertilitatea poate fi scăzută și la femei datorită blocajului trompelor uterine cu mucus hipervâscos [1,3]. Alte manifestări întâlnite la pacienții cu FC sunt: hipocratism digital, osteoporoză (cu fracturi), statură mică, retard în dezvoltare/maturare sexuală întârziată, infecții atipicie cu mycobacterii, apnee obstructivă nocturnă, hipertensiune pulmonară, litiază biliară, amenoree, artrită reumatoidă, eritem nodos, litiază renală, insuficiență renală cronică, deshidratare, alcaloză metabolică hipocloremică [3]. Manifestările clinice ale FC în funcție de vârstă sunt prezentate în tabelul 16.4 [1-4,11].

Unele manifestări clinice pot fi întâlnite la orice vârstă: (1) antecedente familiale de FC sunt prezente la aproximativ 17% dintre pacienți; (2) sudoare cu gust sărat; (3) tulburări electrolitice de tip hiponatremie, hipocloremie, alcaloză metabolică. Corelația dintre nivelul funcțional al CFTR și manifestările clinice este prezentată în tabelul 16.5.

Examinări paraclinice

Examinările paraclinice sunt orientate pe de o parte pentru confirmarea diagnosticului (testul sudorii, teste de genetică moleculară, diferența de potențial nazal), iar pe de altă parte pentru evaluarea afectării organelor țintă (aparat respirator, pancreas, ficat, etc.) Măsurarea diferenței de potențial transepitelial nazal se utilizează doar în centre specializate de cercetare [12].

Testul sudorii

Testul sudorii este testul de primă alegere în diagnosticul FC și constă în determinarea cantitativă a a Cl^- în sudoarea colectată prin iontoforeză cu pilocarpină. Aplicarea unui curent continuu la nivelul tegumentului (de obicei fața volară a antebrațului) facilitează penetrarea pilocarpinei în tegument (iontoforeză); pilocarpina va induce sudorație; sudorația este colectată pe hârtie de filtru sau cu ajutorul unui dispozitiv special elicoidal; Cl^- se determină din sudoarea colectată prin diferite metode. Ghidurile naționale și internaționale nu recomandă măsurarea conductivității sudorii (Nanoduct®) pentru diagnosticul FC [11]. Pentru diagnostic sunt necesare două teste pozitive, efectuate în același moment din membre diferite 11 sau în momente diferite.

La individul normal, inițial concentrația NaCl în sudoare este egală cu cea plasmatică, dar ulterior glanda sudoripară reabsorbe NaCl (Cl^- prin canalele CFTR) pentru a minimiza pierderea de sare [3]. Astfel concentrația Cl^- în sudoarea finală este de sub 30-40 mmol/L (la majoritatea indivizilor este sub 20 mmol/L) [2,3]. Datorită defectului CFTR, glandele sudoripare nu pot reabsorbi Cl^- din lumenul glandei; astfel Cl^- se va excreta în exces în sudoare, concentrația Cl^- în sudoare fiind de ≥ 60 mmol/L la pacienții cu FC, criteriu utilizat în diagnosticul bolii (tabel 16.6) [3].

Interpretarea testului sudorii este prezentată în tabelul 16.6 [11,12]. Un test de sudorație negativ exclude diagnosticul de FC cu o probabilitate de 99% [2]. Totuși, în caz de manifestări sugestive pentru FC, este indicată repetarea testului sudorii sau/și testarea genetică, deoarece 1% din pacienții cu FC pot să aibă concentrații normale de Cl^- în sudoare (de exemplu, cei cu mutația 3849 + 10kbC → T [2]. Cl^- în concentrație de peste 30-40 mmol/L, dar sub 60 mmol/L necesită repetarea testului sudorii sau/și teste suplimentare (de exemplu, testare genetică) [2].

Tabel 16.4. Manifestări clinice ale FC în funcție de vârstă [1-4,11]

Nou-născut	Sugar	Copil	Adolescent / adult
Sistemul respirator			
Rar există manifestări respiratorii la această vârstă	IACRI recurente / persistente (bronșită, bronșiolită, pneumonie) Tuse persistentă productivă Wheezing persistent Atelectazie Sinuzită (90%)	IACRI recurente / persistente Bronșiectazie (> 50% la vârsta de 3-5 ani) Atelectazie (la copii ≤ 5 ani) Pansinuzită cronică (99%) Polipoză nazală (după 5 ani; 6-56%)	Bronșiectazie Hemoptizie (vârsta medie = 15 ani) Pneumotorace (vârsta medie = 22 ani) BPOC Insuficiență respiratorie Pansinuzită cronică (99%) Polipoză
Etiologia predominantă a IACRI			
	S. aureus *H. influenzae*	*S. aureus* *H. influenzae* ABPA (2-20%; rar < 6 ani)	*P. aeruginosa* (tulpini mucoide) ABPA (maximă la 13-20 ani)
Pancreas			
	Insuficiență pancreatică exocrină (≥ 85%) Falimentul creșterii Steatoree Diaree	Insuficiență pancreatică exocrină (≥ 85%) Diabet zaharat (9% la 5-9 ani)	Insuficiență pancreatică exocrină (≥ 85%) Diabet zaharat (26% la 10-20 ani; prevalența crește cu vârsta)
Ficat și căi biliare			
Icter colestatic prelungit (2-38%) Deficit de vitamina K	Modificări ale testelor hepatice Colestază Ciroză biliară focală (10-20% la 1 an)	Steatoză hepatică (20-60%) Ciroză biliară focală (10-72%) Ciroză biliară multilobulară (vârsta mediană = 9 ani) Microcolecist (20-30%) Colecist destins (20%)	Ciroză biliară focală (> 70% la adult) Ciroză biliară multilobulară (5-15%) Hipertensiune portală (după 20 ani) Microcolecist (≤ 30%) Colelitiază (1-10% la 10-20 de ani; ≤ 33% la adult)
Tract gastrointestinal			
Ileus meconial (10-20%; 80% din ileusurile meconiale sunt cauzate de FC)	Prolaps rectal (10-20%; vârsta 1 lună - 3 ani) RGE (20%)	Constipație (26-47%) Sindrom de obstrucție intestinală distală (4-16%) Prolaps rectal (10-20%; vârsta 1 lună - 3 ani) RGE (25-100%)	Constipație (26-47%) Sindrom de obstrucție intestinală distală (16%) Prolaps rectal RGE (25-100%; 94% la adult)
Sistem reproducător			
Absența congenitală bilaterală a ductului deferent Calcificări scrotale			Infertilitate masculină: 95-99% (azoospermie obstructivă secundară absenței bilaterale a ductului deferent) Infertilitate feminină: < 20%
Alte manifestări			
	Deshidratare Anemie Hipoalbuminemie (≤ 50%) Edeme	Intoleranță la căldură Hipocratism digital (la copilul mare)	Hipocratism digital Incontinență urinară (30-59% la femei adulte; 4,8% la bărbați adulți)

IACRI – Infecții de căi respiratorii inferioare; ABPA – Aspergiloză bronhopulmonară alergică; RGE – Reflux gastroesofagian

Tabel 16.5. Corelația dintre nivelul funcțional al CFTR și manifestările clinice

Genotip	Funcția CFTR (% din normal)	Manifestări
Normal	>50%	Fără simptome
Heterozigot	50%	Risc de pancreatită, sinuzită, pneumopatie, aspergiloză bronhopulmonară alergică
Homozigot	10%	Absența congenitală bilaterală a ductului deferent
	5%	↑ clorului în sudoare, pneumopatie
	1%	FC clasică cu insuficiență pancreatică (precoce)

Tabel 16.6. Interpretarea testului sudorii (concentrația clorului în sudoare în mmol/L) [12]

Vârsta		Rezultate	Interpretare
2 săpt. - 6 luni	> 6 luni		
0-29	0-39	Negativ	FC este puțin probabilă
30-59	40-59	Intermediar	C este posibilă
60-150	60-150	Pozitiv	FC este probabilă
> 150	> 150	Eroare	Neinterpretabil

Acuratețea testului sudorii este dependentă de persoana care efectuează proba; astfel este important ca testarea să se facă în centre cu experiență utilizând ghidurile internaționale [2]. Teoretic, testul sudorii poate fi fals-pozitiv sau fals-negativ în diferite situații (tabelul 16.7) [3,12], dar în practică doar două situații sunt importante: malnutriția de alte cauze și dermatita (atopică) severă [11].

Testarea genetică

Testarea genetică nu este obligatorie în diagnosticul FC, dacă pacientul prezintă două teste de sudorație pozitive [2]. Totuși, cunoașterea genotipului pacientului este importantă din punct de vedere prognostic (în cea ce privește funcția pancreatică) și terapeutic (există medicamente care acționează specific în cazul anumitor mutații) [2]. Testele de genetică moleculară sunt indicate pentru (1) diagnosticul indivizilor simptomatici; (2) identificarea purtătorilor; și (3) diagnosticul prenatal. Identificarea mutațiilor este utilă deoarece facilitează screening-ul

Tabel 16.7. Cauze de rezultate fals-pozitive și fals-negative ale testului sudorii [3,12]

Rezultate fals-pozitive	Rezultate fals-negative
Malnutriție, anorexie nervoasă	Malnutriție, hipoproteinemie, edeme
Dermatită atopică	
Displazie ectodermală	
Panhipopituitarism	
Hipotiroidism	
Hipoparatiroidism familial	
Insuficiență corticosuprarenală	Terapie cu mineralocorticosteroizi
Hiperplazie congenitală de suprarenală	
Pseudohipoaldosteronism	
Sindrom Klinefelter	
Glicogenoză tip I	
Fucozidoză	
Mucopolizaharidoze	
Deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază	
Disfuncție vegetativă	
Colestază familial	
Diabet insipid nefrogen	
Sindrom Mauriac	
Deshidratare	Deshidratare, hiponatremie
Infecție cu HIV	
Administrerae de PGE1	
Mutații ale genei CFTR asociate cu creșterea Cl^- în sudoare fără tablou clinic de FC	Mutații ale genei CFTR gene cu păstrarea funcției glandei sudoripare
Erori de tehnică: colectare inadcevată a sudorii, evaporarea probei	Erori de tehnică: diluția probei, cantitate insuficientă de sudoare

altor membri ai familiei, permite diagnosticul prenatal în caz de sarcini ulterioare, permite selectarea unor medicamente eficace în terapia FC [11]. Analiza mutațiilor nu trebuie să ghideze prognosticul la un anumit pacient, cu excepția mutațiilor asociate cu suficiență pancreatică [11].

Diagnosticul genetic se poate face prin două metode: analiza celor mai frecvente mutații sau secvențierea genei CFTR. În general, panelurile pentru FC testează cele mai frecvente 34-38 de mutații din cele peste 400 de mutații asociate cu apariția FC. Prezența a două mutații cauzatoare de FC are o mare specificitate diagnostică, dar nu prezintă o sensibilitate prea mare. Astfel, lipsa detectării a două mutații cauzatoare de FC nu exclude boala [11]. Sensibilitatea analizei mutațiilor depinde de panelul utilizat și etnia pacientului (tabel 16.8) [13-16]. Secvențierea genei CFTR detectează mutația la 99% din purtători și detectează două mutații la 97% din indivizii cu FC [13-16].

Teste pentru detectarea afectării organelor țintă

O serie de examinări paraclinice se utilizează pentru evaluarea afectării organelor țintă. ***Evaluarea aparatului respirator*** constă în:

(1) explorarea funcțională respiratorie (spirometrie,...) pentru detectarea obstrucției căilor respiratorii, hiperinflației și scăderii difuziei; în timpul unei exacerbări FEV1 scade cu cel puțin 10% față de valoarea precedentă [3]

(2) determinarea gazelor sanguine pentru detectarea hipoxemiei și hipercapniei

(3) radiografia toracică poate decela hiperinflație, desen interstițial accentuat (în special în lobii superiori)

(4) tomografie computerizată pentru detectarea bronșiectaziei și sinuzitei; bronșiectazia poate fi detectată prin CT în până la 30% din cazuri la vârsta de 3 luni și în 60% din cazuri la vârsta de 3 ani, chiar în absența manifestărilor clinice de afectare respiratorie [3]

(5) cultură din spută, lavaj bronhoalveolar, secreție faringiană sau aspirat sinusal pentru detectarea bacteriilor patogene ale FC; și

(6) serologie pentru *Aspergillus fumigatus* (pentru diagnosticul aspergilozei bronhopulmonare alergice) [2,12].

Evaluarea pancreasului se realizează prin determinarea elastazei-1 fecale care este scăzută dacă pacientul prezintă insuficiență pancreatică exocrină și (2) testul de toleranță la glucoză orală pentru diagnosticul diabetului zaharat asociat FC; acest test se efectuează anual după vârsta de 10 ani [2,4,11,12].

Tabel 16.8. Sensibilitatea testului de detectare a mutațiilor FC [13-16]

	Indivizi asimptomatici (detectarea purtătorilor)		Suspecți de FC (detectarea bolii)		
	O mutație detectată	O mutație detectată	Detectarea a 2 mutații	Detectarea unei singure mutații	Detectarea cel puțin a unei mutații
Panel	23 mutații	106 mutații	23 mutații	23 mutații	23 mutații
Evrei Ashkenazi	94%	97%	94%	5,8%	99,8%
Caucazieni europeni non-hispanici	88%	91%	81%	18%	99%
Cauzazieni americani hispanici	72%	82%	32%	49%	81%
Afro-americani	64%	81%	48%	43%	91%
Americani asiatici	49%	54%	6%	38%	44%

Deficitele nutriționale se evaluează prin determinarea albuminei serice pentru detectarea hipoalbiminemiei și măsurarea nivelului seric a vitaminelor liposolubile (A, D, E, K) [11,12].

Diagnosticul FC

În medicina adultului, cazurile de FC pot apărea din două surse: (1) transfer dintr-un serviciu pediatric după ce pacientul a împlinit vârsta de 19 ani sau (2) diagnosticarea unui caz de FC la vârsta de adult [2]. Deși de obicei, diagnosticul de FC se formulează în copilărie, în unele țări europene aproximativ 15% din cazurile de FC sunt diagnosticate la vârsta de adult [2]. Diagnosticul *de novo* la vârsta de adult trebuie luat în considerare chiar dacă s-a efectuat screening neonatal, deoarece cazurile de FC cu funcție reziduală a CFTR pot să aibă test screening negativ [2].

FC se **suspectează** (și se indică efectuarea testului sudorii) în următoarele situații: (1) antecedente heredo-colaterale de FC; (2) screening neonatal pozitiv (în țările unde se efectuează); (3) prezența unori manifestări clinice sugestive: ileus meconial, falimentul creșterii, steatoree, icter colestatic, simptome respiratorii cronice, polipoză nazală, hipocratism digital, azoospermie obstructivă sau tulburări electrolitice (hiponatremie, hipocloremie, alcaloză metabolică) [3,12].

Diagnostic diferențial al FC se face cu alte cauze de ileus meconial, falimentul creșterii, icter colestatic, manifestări respiratorii cronice, bronșiectazie, polipoză nazală, hipocratism digital, azoospermie obstructivă sau tulburări electrolitice (hiponatremie, hipocloremie, alcaloză metabolică) [3,12]. Printre bolile care mimează FC sunt aspirația cronică, tuberculoza pulmonară, diskinezia ciliară primară, imunodeficiențele primare sau secundare, boala Crohn și sindromul Shwachman-Diamond [12].

Confirmarea diagnosticului de FC se face prin combinarea criteriilor clinice sau testelor screening cu testele diagnostice (fig. 16.2) [2-4,6,11,12].

Screening și profilaxie

Screening-ul FC se face la mai multe niveluri: (1) evaluarea părinților pentru detectarea purtătorilor (heterozigoți) prin teste de genetică moleculară; (2) testarea fătului prin biopsie corionică vilozitară sau amniocenteză prin teste de genetică moleculară; și (3) testarea nou-născutului [12]. Testarea nou-născutului se poate face prin determinarea imunotripsinogenului imunoreactiv (IRT) în sânge; o concentrație foarte mare a IRT sugerează lezarea pancreasului secundară FC (sensibilitate 95%; nu foarte specific) [3]. Screening-ul neonatal se mai poate face prin teste de genetică moleculară (analiza mutațiilor) sau prin testare pentru proteina asociată

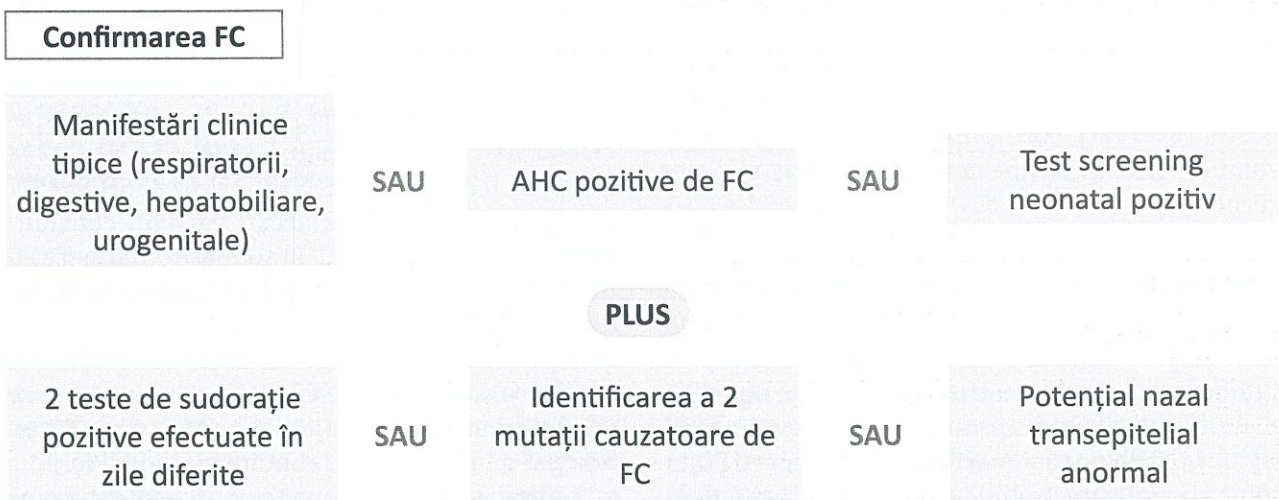


Fig.16.2. Criterii de diagnostic ale FC [2-4,6,11,12]

pancreatitei (PAP). În caz de test screning pozitiv la nou-născut, confirmarea diagnosticului se va face prin testul sudorii sau/și testare genetică [3,11,12]. În caz de test genetic negativ (panel de 34-38 de mutații) este necesară secvențierea genei CFTR [3].

Profilaxia FC constă în acordarea sfatului genetic (în caz de părinți purtători sau făt afectat) sau profilaxia și terapia agresivă precoce a manifestărilor clinice la nou-născuții confirmați cu FC [3].

Evoluție. Prognostic. Complicații

FC este o boală cronică progresivă. Morbiditatea este legată în special de infecțiile respiratorii, dar având în vedere creșterea speranței de viață la acești pacienți sunt posibile apariția altor probleme medicale: hepatopatie cronică, diabet zaharat, osteoporoză, depresie [2]. Insuficiența respiratorie este responsabilă de deces la mai mult de 80% dintre indivizii cu FC. Speranța mediană de viață este mai mare de 40 de ani în țările dezvoltate, chiar peste 50 de ani în țările dezvoltate cu asigurare medicală universală [2,3].

Prognosticul FC depinde de momentul inițierii terapiei, durata fizioterapiei toracice zilnice, aderența la măsurile terapeutice (adesea complicate și consumatoare de timp), infecții (colonizarea cu *Burkholderia cepacia*), valoarea FEV1, frecvența exacerbărilor și disponibilitatea transplantului pulmonar. Corelația genotipului cu severitatea afectării respiratorii este în general slabă, dar genotipul poate fi un factor de prognostic pentru funcția pancreatică [1].

Complicațiile posibile în FC constau în insuficiență respiratorie, pneumotorace (semn de prognostic rezervat), cord pulmonar (apare tardiv în evoluție), ciroză cu hipertensiune portală și deces precoce [2].

Tratament

Obiectivele terapiei FC sunt menținerea funcției pulmonare prin eliminarea secrețiilor și controlul infecției, și îmbunătățirea stării nutriționale prin tratamentele actuale, pentru ca pacienții să beneficieze de terapii viitoare care ar putea corecta defectul genetic [4]. Echipa care îngrijește un pacient cu FC, în centre specializate, trebuie să fie compusă din pneumolog, asistentă medicală, fizioterapeut, asistent social și nutriționist [3,4]. **Componentele terapiei** constau în educarea familiei/pacientului cu privire la boală și măsurile terapeutice, administrarea de modulatori ai CFTR, terapia inhalatorie (mucolitice, dornază alfa, bronhodilatatoare, antibiotice), fizioterapie toracică, antiinflamatoare, utilizarea antibioticelor, transplant pulmonar, terapie de substituție pancreatică (enzime pancreatice), profilaxia și terapia obstrucției intestinale, terapia nutrițională, terapia colestazei și altele [1,3], componentele majore fiind terapia respiratorie și nutrițională [4]. Măsurile terapeutice în funcție de defectul fiziopatologic al FC sunt prezentate în tabelul 16.9 [3,4,11,17].

Terapia genetică

Terapia genică nu constituie o opțiune terapeutică în acest moment [3].

Nu se știe dacă tehnolgiile cu acizi nucleici, oligonucleotidele antinsens sau terapia cu celule stem pluripotente vor fi utilizate în clinică în viitor [3].

Modulatori ai CFTR

Modulatorii CFTR cresc sau chiar restabilesc expresia, funcția și stabilitatea unei proteine CFTR defecte [8]. Există 4 grupe principale de modulatori ai CFTR: potențiatori (ivacaftor), corectori (lumacaftor, tezacaftor, elexacaftor), stabilizatori și amplificatori [5]. Potențiatorii cresc probabilitatea ca CFTR, prezent la nivelul membranei plasmatice, să fie deschis, prin prelungirea duratei de deschidere a CFTR [5,8]. Corectorii stimulează traficul unei proteine CFTR mutante spre suprafața celulei și cresc cantitatea de CFTR prezentă la nivelul membranei celulare [5].

Ivacaftorul (Kalydeco®), un potențiator, este aprobat pentru terapia FC, de la vârsta de 4 luni, asociată următoarelor mutații: R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N și S549R [11]. Efectele la acești pacienți constau în reducerea la normal a Cl^- în sudoare, întârzierea deteriorării funcției pulmonare, reducerea numărului de exacerbări pulmonare, detectarea mai rară a P. aeruginosa și altor patogeni în secrețiile respiratorii, creșterea capacității de efort, ameliorarea clearance-ului mucociliar, ameliorarea IMC, augmentarea funcției pancreatice și a calității vieții [8,11].

Lumacaftorul, un corector, nu a prezentat efecte clinice la pacienții cu mutația F508del [5,11]. Din

Tabel 16.9. Măsuri terapeutice în FC [3,4,11,17]

Defect fiziopatologic	Principiu terapeutic	Tratament specific
Mutația genei CFTR	Terapie genetică	Înlocuirea genei Editarea genomului (editarea AND-ului genic, editarea mRNA cu oligonucleotide antisens)
Proteină CFTR patologică	Modulatori ai CFTR	Potențiatori ai CFTR: ivacaftor Corectori ai CFTR: lumacaftor, tezacaftor, elexacaftor
Transport ionic modificat	Modulatori ai canalelor ionice	Tratament experimental
Depleția lichidului de la suprafața celulelor epiteliale respiratorii	Restaurarea lichidului	Soluție salină hipertonă inhalator (NaCl 3-7%) Manitol inhalator
Anomalii ale mucusului	Scăderea vâscozității mucusului	Acetilcisteină? Dornază alfa inhalator
Scăderea clearance-ului mucociliar	Creșterea clearance-ului mucociliar	Fizioterapie toracică (drenaj postural, percuție, vibrații, „scuturare", huffing, tuse, tehnici de respirație activpă, tehnici de expirație forțată, drenaj autogen, presiune positivă expiratorie, flutter, compresii toracice cu frecvență înaltă și exerciții fizice)
Obstrucție bronșică	Dezobstrucție bronșică	Acetilcisteină? Soluție salină hipertonă (3-NaCl 7%), manitol inhalator Dornază alfa Fizioterapie toracică Bronhodilatatoare Bronhoscopie cu lavaj bronșic
Infecție / colonizare bacteriană	Terapia și profilaxia infecției căilor respiratorii	Tratament: antibiotice (inhalator, PO, IV). Profilaxie: evitarea contactului infectant, vaccinări (rujeolă, gripă, varicelă, pertussis, Hib, pneumococ), Ig anti-VRS, antibioticoprofilaxie
Inflamație	Supresia inflamației	Azitromicină în doză mică Corticosteroizi (inhalator?, PO) Ibuprofen în doză mare Antioxidanți?
Pneumopatie terminală	Terapie de substituție	Transplant pulmonar
Insuficiența pancreatică	Terapie de substituție	Enzime pancreatice (pancreatină)
Obstrucție biliară	Meliorarea fluxului buliar	Acid ursodeoxicolic
Malnutriție	Terapie nutrițională	Cale: PO, sondă nazogastrică, gastrostomă, nutriție parenterală Regim alimentar hipercaloric, hiperproteic, hiperlipidic Supliment de lichide și sare (NaCl) Supliment de vitamine liposolubile (A, D, E, K) Supliment de minerale (fier, zinc).

acest motiv, lumacaftorul a fost combinat cu ivacaftorul (un potențiator) în preparatul **Orkambi®**, aprobat în terapia pacienților homozigoți pentru mutația F508del, de la vârsta de 2 ani [11]. Efectele clinice constau în creșterea modestă a FEV1 și a intervalului dintre spitalizări [3].

Tezacaftorul, un corector de generația a 2-a, prezintă proprietăți farmacocinetice ameliorate și reacții adverse mai puține comparativ cu lumacaftorul [5,8]. Combinația tezacaftor-ivacaftor (**Symkevi®**) ameliorează FEV1 și reduce numărul de exacerbări cu mai puține reacții adverse față

de combinația lumacaftor-ivacaftor la pacienții homozigoți pentru mutația F508del [3,11]. Este aprobat și la pacienții cu o mutație F508del asociată cu alte mutații, de la vârsta de 6 ani [8].

Elexacaftorul, un alt corector, se utilizează în combinație cu tezacaftorul și ivacaftorul (**Kaftrio®**) de la vârsta de 12 ani, la pacienții homozigoți pentru mutația F508del sau în cazul mutației F508del asociate cu mutații cu funcție reziduală minimă [5,11]. Astfel, se extinde spectrul indicațiilor terapeutice a modulatorilor CFTR la aproximativ 90% din pacienții cu FC [3].

Soluția salină hipertonă

Soluția salină hipertonă este o soluție de clorură de sodiu cu concentrație de peste 0,9% (soluție hiperosmolară) [4,11]; de obicei se utilizează concentrații de 3-7% [11]. Soluția acționează prin mecanism osmotic, atrăgând apa din celula epitelială în lumenul căilor respiratorii, hidratând suprafața celulei și mucusul, crescând clearance-ul mucociliar [4,11]. Efectele constau în ameliorarea funcției pulmonare [4,18]. Uzual, soluția de 7% NaCl se indică o dată pe zi, în doză de 4 mL, imediat înainte de fizioterapia toracică [11]. Se poate utiliza în același timp cu dornaza alfa (soluție salină dimineața, dornază alfa seara) [11]. De obicei, se administrează salbutamol (200-400 μg) cu 15-20 minute înainte de inhalare [11]. Reacțiile adverse constau în bronhospasm și gust sărat [11]. Dacă apare bronhospasmul se reduce concentrația de NaCl [11]. Soluția nu se amestecă cu antibiotice inhalatorii [11].

Dornaza alfa

ADN-ul extracelular eliberat din neutrofilele prezente în secrețiile traheobronșice contribuie semnificativ la creșterea adezivității și vâscozității mucusului respirator [4]. Dornaza alfa (dezoxiribonucleaza) este o enzimă sintetică care scindează ADN-ul extracelular reducând vâscozitatea mucusului și crescând clearance-ul mucociliar [4,11]. Dornaza alfa ameliorează funcția respiratorie și reduce numărul de exacerbări pulmonare [4,19]. Efectele benefice se observă în toate formele de severitate (ușoară, medie, severă) de afectare bronhopulmonară în FC și durează peste 24 de luni [4,19]. Dornaza alfa este indicată la pacienții de peste 6 ani indiferent de funcția pulmonară și de prezența sau absența simptomelor clinice respiratorii [11]. Eficacitatea dornazei alfa este egală sau superioară față de soluția salină hipertonă, dar toleranța este superioară, reacțiile adverse fiind rare și ușoare (disfonie, erupții) [11,19]. În plus, dornaza alfa nu trebuie sistată în caz de pneumotorace sau hemoptizie [11]. Posologia este de 2,5 mg/zi, într-o singură administrare, zilnic, de obicei cu 30 de minute înainte de fizioterapia toracică [4,11].

Fizioterapia toracică

Tusea elimină secrețiile din căile respiratorii mari, dar pentru eliminarea lor din căile respiratori mici, unde fluxul de aer este mai redus, sunt necesare alte tehnici, numite tehnici de fizioterapie toracică sau tehnici de creștere a clearance-ului mucociliar [4]. Tehnicile de fizioterapie toracică se împart în *convenționale* (drenaj postural, percuție toracică, vibrații, scuturări, pufăituri, tusea) și *moderne* (presiune expiratorie pozitivă, cicluri active de tehnici respiratorii, tehnici de expirație forțată, drenaj autogen, dispozitive oscilatorii pentru căile respiratorii, dispozitive externe de compresie toracică cu frecvență înaltă și efortul fizic) [3,4,20].

Fizioterapia toracică este indicată la toți pacienții cu FC deoarece crește mobilizarea și expectorarea mucusului din căile respiratorii [20]. Fizioterapia toracică se inițiază imediat după diagnostic, deoarece acumularea de mucus în căile respiratorii mici apare înainte de debutul simptomatologiei repiratorii [4,20].

Deoarece nu există dovezi că o tehnică ar fi superiuoară alteia [4], alegerea tehnicii/tehnicilor se face în funcție de vârstă, preferințele pacientului/familiei, reacții adverse și costuri [20]. Astfel, la sugar se utilizează de obicei percuția torcacică cu sau fără drenaj postural, în timp ce după vârsta de 1 an se preferă dispozitivele oscilatorii pentru căile respiratorii (de exemplu, Acapella®) sau/și dispozitive externe de compresie toracică cu frecvență înaltă („vesta") [4]. Alegerea tehnicii în funcție de preferințele pacientului/familiei crește aderența la terapie [4].

Tehnicile de fizioterapie toracică se aplică de cel puțin o dată pe zi pentru tot restul vieții [20]. În funcție de severitatea manifestărilor respiratorii, tehnicile se pot repeta și de 4 ori pe zi [3,4].

Clearance-ul muciciliar poate ameliorat și mai mult dacă la tehnicile de fizioterapie toracică se asociază și medicație: soluție salină hipertonă, dornază alfa, bronhodilalatoare [3,20]. Secvența administrării medicației inhalatorii în raport cu fizioterapia toracică ar putea crește eficiența terapiei [11]. Astfel se recomandă următoarea succesiune: dornază alfa (cu 30 de minute înainte de fizioterapie) – salbutamol (cu 15-20 minute înainte de fizioterapie) – soluție salină hipertonă (imediat înainte de fizioterapie) – fizioterapie toracică – corticoizi și antibiotice inhalatorii (după fizioterapie) [11].

Terapia manifestărilor nazale

Simptomele nazale se tratează prin efectuarea de irigarea foselor nazale cu soluție salină asociată sau nu xilitol și corticoizi topici [3]. Polipoza nazală beneficiază de terapie chirurgicală [3].

Bronhodilatatoarele

Hiperreactivitatea traheobronșică clinic semnificativă este prezentă aproape la toți pacienții cu FC, probabil datorită inflamației cronice a căilor respiratorii [3]. Din acest motiv se administrează, pe cale inhalatorie, bronhodilatatoare beta-2-adrenergice (salbutamol sau salmeterol) asociate sau nu cu bronhodilatatoare anticolinergice (ipratropiu, tiotropiu) [3].

Terapia antiinflamatoare

Inflamația cronică a căilor respiratorii este o componentă patogenetică importantă în dezvoltarea afectării bronhopulmnare [3]. În general se utilizează 3 grupe de antiinflamatoare: antibiotice macrolidice, ibuprofen sau corticosteroizi. Macrolidele prezintă proprietăți antibacteriene și imunomodulatoare [3]. Administrarea cronică de azitromicină (3 zile pe săptămână) poate ameliora funcția respiratorie și creșterea ponderală; este frecvent recomandată indiferent dacă pacientul este colonizat/infectat sau nu cu *Pseudomonas aeruginosa* [3]. Ibuprofenul în doză mare (doze care să atingă concentrații serice de 50-100 μg/mL) poate stopa declinul funcției respiratorii; se recomandă în special la pacienții sub 18 ani care prezintă un FEV1 de sub 60% din valoarea prezisă [3]. Corticoizii, administrați pe cale inhalatorie sau/și sistemică, sunt indicați în caz de astm bronșic asociat sau aspergiloză bronhopulmonară alergică [3].

Terapia și profilaxia infecțiillor respiratorii – Terapia antibiotică

Terapia și profilaxia infecților respiratorii se face în special prin administrarea de antibiotice [4]. Obiectivul terapiei antibiotice este reducerea intensității infecției traheobronșice pentru întârzierea progresiunii afectării bronhopulmonare [4]. Adesea manifestările clasice ale infecțiilor respiratorii inferioare (febră, polipnee, junghi toracic) lipsesc; de aceea inițierea sau intensificarea terapiei antibiotice se va baza pe manifestări nespecifice: inapetență, scădere ponderală, astenie, scăderea toleranței la efort [4]. Posologia antibioticelor este de 2-3 ori mai mare față de cea utilizată în infecțiile ușoare în populația generală, deoarece pacienții cu FC au mai multă masă slabă și *clearance* crescut pentru multe antibiotice [4]. În plus, este dificil de atins concentrații eficace de antibiotice în secrețiile traheobronșice [4]. Administrarea antibioticelor în FC se poate face pe cale orală, intravenoasă sau inhalatorie. Alegerea antibiocului se face pe baza germenelui izolat în spută sau secreție faringiană [3]. Terapia infecției cronice cu *Pseudomonas aeruginosa* se face cu tobramicină, colistină sau aztreonam, toate administrate cronic pe cale inhalatorie [3]. Din păcate, multe din antibioticele utilizate în FC prezintă reacții adverse semnificative, inclusiv nefrotoxicitate [3]. Dozele trebuie ajustate în raport cu funcția renală [3]. Apariția rezistenței la antibiotice complică și mai mult alegerea antibioticului în FC [3].

Terapia exacerbărilor bronhopulmonare

Exacerbările bronhopulmonare se tratează cu antibiotice oral timp de 2-3 săptămâni [3]. Se pot utiliza, în funcție de antibiogramă, ciprofloxacina, asocierea trimetoprim-sulfametoxazol, amoxicilina, linezolidul, claritromicina, azitromicina, doxiciclina [3]. Exacerbările severe necesită spitalizare, intensificarea fizioterapiei toracice, antibiotice în combinație administrate pe cale parenterală, de obicei 14 zile [1]; opțiunile includ peniciline, cefalosporine, carbapenemi, monobactami (aztreonam), aminoglicoide, macrolide, vancomicină, colistină, trimetroprim-sulfametoxazol, tetracicline (tigeciclină) sau fluorochinolone [3]. De obicei se asociază o beta-lactamină cu o aminoglicozidă [1].

Transplantul pulmonar

Transplantul pulmonar este indicat în caz de afectare bronhopulmonară terminală [3]. FEV1 sub 30% din valoarea prezisă, spitalizări frecvente, necesitatea oxigenoterapiei cronice sunt criterii de transplant pulmonar [1]. Supraviețuirea la adulți, la 5 ani este 60-75% la 10 ani de 50%, supraviețuirea mediană fiind de 8 ani [1,3]. Supraviețuirea pe termen lung (peste 5 ani) este limitată de disfuncția plămânului transplantat (de exemplu, dezvoltarea bronșiolitei obliterante) și infectarea plămânului transplantat cu germeni oportuniști [3].

Terapia cu enzime pancreatice

Administrarea de enzime pancreatice este o componentă de bază a terapiei FC [3]. Tratamentul cu enzime pancreatice se indică la toți pacienții cu FC și insuficiență pancreatică [11]. Necesarul de enzime pancreatice se evaluează în funcție de alimentație și manifestările clinice (malabsorbție, steatoree, creștere ponderală) [11]. Deoarece enzimele pancreatice sunt inactivate de pH-ul gastric acid, se utilizează preparate în capsule enterosolubile sau microsfere acido-rezistente, pentru a evita necesitatea administrării de antisecretorii gastrice (antihistaminice H2 sau inhibitori de pompă protonică) [3]. De menționat că inhibitorii de pompă protonică pot crește riscul de pneumonie [3].

Profilaxia și terapia manifestărilor intestinale

Pentru evitarea constipației, se indică terapie cu ulei mineral (ulei de parafină), senna, polietilenglicol sau lactuloză la toți pacienții cu FC [3]. Sindromul de obstrucție intestinală distală necesită spitalizare, rehidratare intravenoasă, administrarea pe sondă nazogastrică de polietilenglicol asociat cu o soluție de electroliți sau diatrizoat (Gastrografin); în cazuriel reziste la terapia medicală este indicat consultul chirurgical [3].

Terapia diabetului zaharat asociat FC

Terapia diabetului zaharat asociat FC este similar cu terapia diabetului zaharat de tip 1 [3]. Nevoia de insulină poate fi întârziată prin dietă și exercițiu fizic [3].

Terapia nutrițională

Aportul caloric recomandat la adulții cu FC este de 110-200% din rația recomandată pentru vârstă și sex, pentru a menține un IMC de peste ≥ 22 kg/m^2 la femei și ≥ 23 kg/m^2 la bărbați [21]. Este necesară suplimentarea dietei cu vitamine liposolubile (A, D, E, K), deoarece administrarea enzimelor pancreatice nu previne malabsorbția acestora [3]. Din cauza lichidului de sudorație bogat în NaCl, pacienții adulți cu FC necesită aproximativ 6 g de NaCl pe zi [3]. Se recomandă alimente bogate în NaCl sau chiar capsule cu NaCl [3].

Terapia colestazei

Acidul ursodezoxicolic crește fluxul biliar și ameliorează markerii de hepatopatie în FC [11]. Este bine tolerat, principala reacție adversă fiind diareea; în acest caz se reduce doza [11].

Monitorizare

Monitorizarea atentă și intervențiile terapeutice precoce ameliorează prognosticul pe termen lung [4]. În general vizitele se efectuează la 1-3 luni interval și constau în anamneză, examen obiectiv (obligatoriu greutate și talie) și anumite examinări paraclinice [4]. Nu trebuie omisă și monitorizarea complicațiilor terapiei FC [4].

BIBLIOGRAFIE

1. Sorscher EJ. Cystic Fibrosis. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20 ed. New York: McGraw Hill; 2018:1986-90

2. Di Paolo M, Elborn JS, Blasi F, Palange P. Cystic Fibrosis. In: Palange P, Rohde G, eds. Respiratory Medicine. 3 ed. Sheffield: The European Respiratory Society; 2019:727-39

3. Grasemann H. Cystic fibrosis. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Goldman-Cecil Medicine. Philadelphia: Elsevier; 2020:544-7

4. Egan ME, Schechter MS, Voynow JA. Cystic Fibrosis. In: Kilegman RM, St Geme III JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 21 ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:2282-97

5. Bardin E, Pastor A, Semeraro M, et al. Modulators of CFTR. Updates on clinical development and future directions. European journal of medicinal chemistry 2021;213:113195

6. Brennan ML, Schrijver I. Cystic Fibrosis: A Review of Associated Phenotypes, Use of Molecular Diagnostic Approaches, Genetic Characteristics, Progress, and Dilemmas. The Journal of molecular diagnostics : JMD 2016;18:3-14

7. Frențescu L, Budișan L, Benga G. The profile of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator gene mutations in patients from Romania in relationship with the ethnogenesis of the romanian people Acta Endocrinologica (Buc) 2013;9:349-60

8. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: the changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. Frontiers in pharmacology 2020;10:1662

9. Ranganathan SC. Early Cystic Fibrosis Lung Disease. In: Duggins Davis S, Rosenfeld M, Chmiel J, eds. Cystic Fibrosis A Multi-Organ System Approach. 1 ed. Chem, Switzerland: Humana Press; 2020:59-72

10. Polineni D, Nichols D, Gifford AH. Inflammation in CF: Key Characteristics and Therapeutic Discovery. In: Duggins Davis S, Rosenfeld M, Chmiel J, eds. Cystic Fibrosis A Multi-Organ System Approach. 1 ed. Cham, Switzerland: Humana Press; 2020:161-79

11. Balfour-Lynn I. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. 8 ed. London: Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust; 2020

12. Thomas CS, Ren CL. Diagnosis of Cystic Fibrosis. In: Duggins Davis S, Rosenfeld M, Chmiel J, eds. Cystic Fibrosis A Multi-Organ System Approach. 1 ed. Cham, Switzerland: Humana Press; 2020:17-33

13. Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, et al. Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics 2004;6:387-91

14. Heim RA, Sugarman EA, Allitto BA. Improved detection of cystic fibrosis mutations in the heterogeneous U.S. population using an expanded, pan-ethnic mutation panel. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics 2001;3:168-76

15. Lebo RV, Grody WW. Testing and reporting ACMG cystic fibrosis mutation panel results. Genetic testing 2007;11:11-31

16. Zvereff VV, Faruki H, Edwards M, Friedman KJ. Cystic fibrosis carrier screening in a North American population. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics 2014;16:539-46

17. Paranjape SM, Mogayzel Jr PJ. Maintenance of Pulmonary Therapies. In: Duggins Davis S, Rosenfeld M, Chmiel J, eds. Cystic Fibrosis A Multi-Organ System Approach. 1 ed. Cham, Switzerland: Humana Press; 2020:199-213

18. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2018;9:CD001506

19. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2021;3:CD001127

20. Wilson LM, Morrison L, Robinson KA. Airway clearance techniques for cystic fibrosis: an overview of Cochrane systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev 2019;1:CD011231

21. Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clin Nutr 2016;35:557-77

17

INSUFICIENȚA RESPIRATORIE

Nicoleta Ștefania Motoc

Definiție. Insuficiența respiratorie este acea condiție patologică în care sistemul respirator nu poate asigura homeostazia gazelor sanguine – aportul de oxigen (O_2) și/sau eliminarea dioxidului de carbon (CO_2) – atât de necesară proceselor metabolice ale țesuturilor [1].

Epidemiologie. Prevalența afecțiunii nu se cunoaște cu exactitate. În SUA sunt aproximativ 360 000 cazuri/an, dintre care un procent de 36% decedează în timpul perioadei de spitalizare. Morbiditatea și mortalitatea variază în funcție de etiologie și cresc odată cu vârsta și prezența comorbidităților [2].

Insuficiența respiratorie hipercapnică se asociază cu mortalitate ridicată, în special datorită comorbidităților ce însoțesc de obieci această afecțiune (cardiovasculare, renale, hepatice sau neurologice). Pentru pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC), de exemplu, mortalitatea în timpul episodului acut variază între 2-8% (ajungând până la 15% pe secțiile de terapie intensivă) și poate ajunge la 22-43 % în primul an după exacerbare [3,4].

În sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) forma cea mai severă de insuficiență respiratorie acută, mortalitatea este de aproximat 40-45%, pacienții rămânând cu afectare pulmonară la distanță de episodul acut.

Factorii de risc asociați cu un prognostic nefavorabil sunt reprezentați de: statusul de fumător activ, alcoolismul, istoricul familial de afecțiuni respiratorii, prezența leziunilor medulare/cerebrale/toracale, sistemul imunitar compromis, afecțiunile respiratorii cronice preexistente (bronhopneumopatie obstructivă cronică, astm bronșic, cancer bronhopulmonar) [5].

Insuficiența respiratorie cronică (IRC) apare ca o consecință a bolilor pulmonare obstructive (BPOC 60-75%, astm, bronșiectazii, mucoviscidoza), restrictive (sindromul posttuberculos, pneumopatii interstițiale fibrozante, fibroza pulmonară idiopatică, pneumoconioze, boli neuromusculare, cifoscolioze, etc.), boli cardio-vasculare și reprezintă un factor major de invaliditate și absenteism [6]. Dacă prevalența insuficienței respiratorii cronice depinde de frecvența bolilor care sunt responsabile de apariția ei, prevalența prevalența acutizărilor ei este puțin cunoscută [7]. Este o cauză importantă de morbiditate, fiind printre cele mai frecvente cauze de deces [6,7].

Clasificare IR. Insuficiența respiratorie nu se definește pe baza unor criterii clinice, ci pe determi-

narea gazelor sanguine în sângele arterial: presiunea parțială a oxigenului (paO_2) și presiunea parțială a CO_2 ($paCO_2$). Clasificarea se face după două criterii:

1. În funcție de **modificările gazelor sanguine** obținute prin intermediul gazometriei arteriale, se clasifică în 2 tipuri (insuficiența respiratorie tip I și tip II) (tabel 17.1) [1,8].

Tabel 17.1. Definiția insuficienței respiratorii în funcție de valorile gazelor sanguine [după 1 adaptat]

	Tipul I – hipoxemică	Tip II – hipercapnică
paO_2	< 60 mmHg	< 60 mmHg
$paCO_2$	≤ 45 mmHg	≥ 45 mmHg

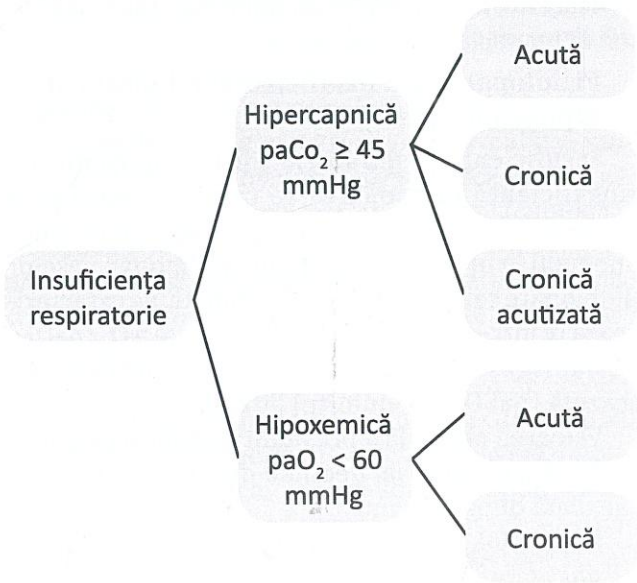


Fig.17.1. Clasificarea insuficienței respiratorii în funcție de modalitatea de instalare [8]

a) **Insuficiență respiratorie tip I (hipoxemică = „pulmonară")** – este cea mai frecventă formă de insuficiență respiratorie și se caracterizată prin paO_2 sub 60 mmHg în aerul ambiental.

b) **Insuficiență respiratorie tip II (hipercapnică/ventilatorie = „de pompă")** – definită de $paCO_2$ peste 45 mmHg în aerul ambiental.

2. În funcție de **modalitatea de instalare**, insuficiența respiratorie poate fi

a) acută (apare în minute – ore),

b) cronică (se instalează lent zile – luni) sau

c) cronică acutizată – pe un fond cronic, apar episoade de acutizare (fig. 17.1).

Insuficiența respiratorie acută se caracterizează prin apariția dezechilibrelor gazelor sanguine și a celor acido-bazice care pot fi amenințătoare de viață, în timp ce manifestările insuficienței respiratorii cronice sunt mai puțin zgomotoase și pot fi greu decelabile clinic. În insuficiența respiratorie hipercapnică acută sau cronică acutizată pH scade sub 7,35 (valoare nomală ph= 7,35-7,45), în timp ce în cea cronică pH-ul se menține normal însă $paCO_2$ crește cu cel puțin 20 mmHg comparativ cu valoarea normală [8]. Insuficiența respiratorie hipoxemică acută și cronică nu pot fi diferențiate pe baza gazelor sanguine însă prezența policitemiei, hipertensiunii pulmonare (HTP) sau a cordului pulmonar cronic (CPC), ca și consecințe ale hipoxemiei îndelungate orientează spre o stare cronică [1,8,10].

Unii autori [4,5,6] mai descriu două tipuri de insuficiență respratorie (III și IV), de fapt variante ale insuficienței respiratorii hipoxemice. Cum sunt cu precădere apanajul secțiilor de terapie intensivă le vom aminti doar:

- **Tipul III (perioperatorie)** – formă a insuficienței respiratorii acute hipoxemice, care apare la pacienții cu status post operator datorită atelectaziei secundare reducerii capacității reziduale funcționale, în contextul alterării mecanicii mușchilor abdominali.
- **Tipul IV** – apare la pacienții pacienții intubați oro-traheal (IOT) și ventilați mecanic (VM) în timpul resuscitării pentru un anumit tip de șoc.

Există situații când tipul I (hipoxemică) și tipul II (hipercapnică) de insuficiență respiratorie coexistă. În cazul afecțiunilor care inițial generează hipoxemie, poate să apară insuficiența de pompă și hipercapnia ca o complicație, sau în cazul unui mecanism invers, patologii care evoluează cu insuficiență respiratorie hipercapnică și care ulterior datorită afectării secundare a parenchimului pulmonar (pneumonie,

atelectazie, trombembolism pulmonar) se transformă în insuficiență respiratorie tip I.

Fiziolopatologia insuficienței respiratorii hipoxemice (tip I)

Insuficiența respiratorie tip I - hipoxemică - (insuficiență pulmonară) se caracterizează prin tulburări ale schimburilor gazoase secundare unor anomalii la nivelul parechimului pulmonar, vaselor pulmonare sau a celor două combinate. Se caracterizează printr-o persiune parțială scăzută a O_2 (paO_2 < 60 mmHg) și o presiune parțială a CO_2 normală sau scăzută ($paCO_2 \leq 45$ mmHg) [1,2,6].

Valoarea normală a presiunii parțiale a oxigenului în sângele arterial depinde de vârstă și poate fi calculată după o formulă:

paO_2= 100,1–0,323 x (vârsta în ani) ± 5 mmHg [9]

sau

paO_2= 100–(0,04 x vârsta în ani) [1]

O valoare normală a paO_2 poate varia deci, în funcție de vârstă, între 75-100 mmHg [1,9].

Hipoxemia reprezintă scăderea oxigenului sub valoarea normală și este elementul cheie al insuficienței respiratorii. În funcție de valoarea presiunii parțiale a oxigenului hipoxemia se clasifică în [7]:

- Hipoxemie usoară: paO_2= 95-60 mmHg
- Hipoxemie moderată: paO_2 = 60-45 mmHg
- Hipoxemie severă: paO_2 < 45 mmHg

Insuficiența respiratorie presupune o presiune partială a oxigenului în sângele arterial sub 60 mmHg, valoare la care acesta stimulează ventilația. În funcție de valoarea paO_2-ului, deci în funcție de severitatea hipoxemiei, sunt autori [2] ce clasifică insuficiența respiratorie hipoxemică în:

- insuficiență respiratorie moderată când paO_2 = 45-60 mmHg ± 5 mmHg
- insuficiență respiratorie severă când paO_2 < 45 ± 5 mmHg,

Principale cauze de insuficiență respiratorie hipoxemică sunt enumerate în tabelul 17.2.

Mecanismele care stau la baza hipoxemiei sunt reprezentate de:

- inegalitatea ventilație/perfuzie
- șuntul intrapulmonar
- scăderea difuziunii prin membrana alveolo-capilară

Tabel 17.2. Principalele cauze de insuficiență respiratorie acută hipoxemică [1,2,10]

Afecțiuni ale parenchimului pulmonar	Afecțiuni ce afectează vasele pulmonare
• Pneumonia (comunitară, nozocomială, de ventilator, de aspirație). • Edemul pulmonar acut • Hemoragiile alveolare • Injuria pulmonară acută • Pneumopatiile interstițiale difuze • Pneumotoracele • Sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) • Embolia grasoasă • Bolile pulmonare obstructive (astmul, BPOC-ul. Bronșiectaziile chistice și non-chistice) • Traheobronhomalacia	• Hipertensiunea arterială pulmonară • Embolia pulmonară • Malformații arterio-venoase pulmonare

- hipoventilația alveolară.

Principalul mecanism de producere a insuficienței respiratorii hipoxemice este ***alterarea raportului ventilație/perfuzie***, mecanism în egală măsură patologic și fiziologic. Ingalitatea ventilație - perfuzie fiziologică este nesemnificativă și apare în ortostatism, datorită gravitației, debitului cardiac și presiunii din artera pulmonară. În cazul plamânului sănătos raportul ventilație/perfuzie crește de la baze spre vârfurile plămânilor. Trebuie menționat că ingalitatea ventilație/perfuzie este un continuum; în care fiecare alveolă are o valoare diferită. În timpul schimburilor gazoase perfuzia și ventilația încearcă să se egalizeze (V/Q=1) adică alveolele să fie în aceeași măsură și bine ventilate și bine perfuzate, situația ideală. Acest lucru însă nu este posibil, nici chiar în plămânul sănătos. Datorită ventilației și perfuziei care diferă în funcție de zona pulmonară, unele unități capilare vor fi subperfuzate în timp ce altele vor fi supraperfuzate, iar unele alveole vor fi ventilate necorespunzător în timp ce altele vor fi ventilate prea mult. Atunci când zonele sunt bine ventilate dar perfuzate necorespunzător raportul ventilație perfuzie va fi supraunitar (V/Q > 1). Zonele

cu V/Q mare se comportă ca „spațiu mort" – nu participă la schimburile gazoase. În situația în care zonele sunt necorespunzător ventilate, dar bine perfuzate vom avea un raport ventilație perfuzie subunitar (V/Q < 1). Aceste zone se vor comporta ca „șunturi pulmonare" sângele cu CO_2 „va șunta" alveola pulmonară ajungând în venele pulmonar amestecat [11,12] (fig. 17.2). De exemplu în pneumonii, edem pulmonar, atelectazie de compresiune sau secundară unei obstrucții intrabronșice.

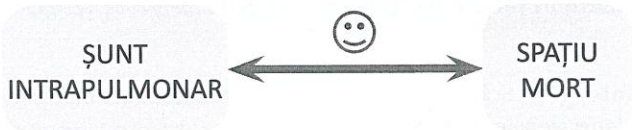


Fig.17.2. Variațiile raportului ventilație perfuzie în funcție de patologie

Așa cum am menționat anterior raportul ventilație/perfuzie (V/Q) diferă în funcție de zona pulmonară și crește spre vârfurile plămînilor. Astfel: V/Q spre bazele pulmonare este de 0,6, în timp ce la nivelul vârfurilor pulmonare atinge o valoare de 3 (bazele sunt mai bine perfuzate, în timp ce vârfurile plămânilor sunt mai bine ventilate – în mod fiziologic [10]. Având în vedere că nu putem măsura inegalitatea ventilație perfuzie, măsurăm indici gazometrici ce ajută la o estimare a ventilației și a perfuziei pulmonare: gradientul alveolo-arterial al oxigenului.

Gradientul se calculează după formula:

$$pAO_2 - paO_2 = [piO_2 - paCO_2/R] - paO_2$$

$pAO_2 = pO_2$ alveolar, $paO_2 = pO_2$ arterial,
$piO_2 = pO_2$ insipirat, $paCO_2 = pCO_2$ arterial
R = rata de schimb respirator

Valoarea gradientului crește odată cu vârsta, o valoare aproximativă se poate obține conform ecuației: **vârsta x 0,3**. Se consideră **normală o valoare sub 20 mmHg**, iar dacă există o valoare peste 20 mmHg atunci este sugestivă pentru o afecțiune pulmonară subiacentă. Măsurarea gradientului alevolo-arterial se face de obicei în aerul ambiental, la pacienții stabili sau la pacienții ventilați mecanic, unde se cunoaște fracția de oxigen inhalat. În general hipoxemia asociată inegațității ventilație perfuzie răspunde la administrarea de oxigen.

Șuntul intrapulmonar. Reprezintă situația în care sângele neoxigenat trece prin circulația pulmonară, fără a fi oxigenat, ducând la scăderea paO_2 arterial. Există un șunt intrapulmonar „fiziologic": aproximativ 2% din debitul cardiac trece neoxigenat prin plămân (sânge provenind de la arterele bronșice și arterele coronare). La pacienții cu boli pulmonare obstructive șuntul apare secundar obstrucției mecanice a bronșiei și închiderea/colabarea alveolelor. Aceasta diferă de șuntul din pneumonie de exemplu sau cel din edemul pulmonar acut unde avem umplerea alevolelor cu lichid sau exudat. Afecțiuni extrapulmonare (insuficiență hepatică, șunt intracardiac dreapta stânga în cadrul unui defect de sept atrial) pot cauza de asemenea șunt intrapulmoanr. O trăsătură importantă a hipoxemiei secundară șuntului este că se corectează greu și încet, nu dispare complet după administrare de oxigen 100%, paO_2 va crește odată cu creșterea fracției de oxigen inspirat.

Alterarea difuziunii alveolo-capilare. Un schimb de gaze eficient depinde de membrana alevolo-capilară și bolile în care aceasta este îngroșată (pneumopatiile interstițiale fibrozante, edem pulmonar acut, sindromul de detresă respiratorie acută) afectează difuziunea alevolo-capilară).

Șuntul intraopulmonar și inegalitatea ventilație/perfuzie sunt cele mai frecvente mecanisme de apariție a insuficienței respiratorii hipoxemice. Aceste 2 mecansime frecvent coexistă. Având în vedere că, în cazul amândurora există afectarea parenchimului pulmonar, gradientul alveolo-capilar al oxigenului este mărit peste 20 mmHg. Ele pot fi diferențiate evaluând răspunsul la oxigen. În cazul pacienților care prezintă șunt, răspunsul la oxigenoterapie este mai lent.

Hipoventilația alveolară. Aceste mecansim este răspunzător de insuficiența respiratorie hipoxemică din afecțiunile extrapulmonare (boli neuromusculare, afecțiunile cutiei toracice, obezitatea), unde există afectarea sistemului respirator, dar fără afectarea subiacentă a parenchimului pulmonar.

Diferențierea între hipoventilația alveolară cauzată de afecțiuni extrapulmonare și hipoventilația

alveolară secundară afectării parenchimului pulmonar se face pe baza gradientului alveolo-arterial al oxigenului (gradient A-a) (în afecțiunile parenchimului pulmonar gradientul alveolo-arterial este pA-a > 20 mmHg).

Fiziolopatologia insuficienței respiratorii hipercapnice (tip II)

Insuficiența respiratorie hipercapnică (tip II) se caracterizează, din punct de vedere al gazelor sanguine printr-o valoare crescută a $paCO_2$ > 45 mmHg și o valoarea scăzută a paO_2 < 60 mmHg. Apare în prezența unei ventilații necorespunzătoare, iar principalul mecanism de apariție îl reprezintă hipoventilația alveolară.

Spre deosebire de oxigen valoarea presiunii parțiale a CO_2 în sângele arterial ($paCO_2$) nu depinde de vârstă. Valoarea normală la presiunea atmosferică de 760 mmHg fiind de 40 mmHg ± 5 mmHg [1,2,7].

Hipercapnia reprezintă creșterea presiunii parțiale a CO_2 în sângele arterial peste 45 mmHg și se cuantifică în 3 grade [7]:

- Hipercapnie ușoară: $paCO_2$ = 46-50 mmHg
- Hipercapnie moderată: $paCO_2$ = 50-70 mmHg
- Hipercapnie severă: $paCO_2$ > 70 mmHg

Presiunea parțială a CO_2 este mult mai legată de ventilație (CO_2 fiind stimulul fiziologic al respirației) decât oxigenul, în consecință o creștere ușoară a acestuia, peste 45 mmHg va determina o creștere a ventilației [1].

Principalele mecanisme de apariție a hipercapniei sunt [2,4,9]:

- producerea excesivă a CO_2
- eliminarea scăzută a CO_2.

Producerea excesivă a CO_2 se întâlnește mai rar (febră, sepsis, supralimentare – vezi tabelul 17.6), mecanismul cel mai frecvent al hipercapniei fiind, ***eliminarea deficitară a CO_2***. În funcție de afecțiunile de bază, mecanismele care stau la baza hipercapniei sunt diferite și constau în [2,6,7,9]:

- Scăderea drive-ului respirator (în afecțiuni ale sistemului nervos central, supradozaj, anestezie), pacientul nu simte $paCO_2$ crescut, pacientul „nu respira".
- Semnalul neurologic nu ajuge la mușchii respiratori sau are o slăbiciune musculară intrinsecă (ex: bolile neuromusculare), pacientul „nu poate respira".
- Efortul respirator crescut, întâlnit in BPOC (bronhopneumopatie obstructivă cronică), astm, fibroză pulmonară, care în timp determină apariția oboselii musculare și consecutiv a ventilației necorespunzătoare.

Creșterea spațiului mort fiziologic, care presupune scăderea perfuziei la nivelul unor alveole, cu reducerea eliminării CO_2 și reîntoarcerea sângelui bogat în oxigen la nivelul atriului stâng (ex: trombembolism pulmonar).

Cauzele **insuficienței respiratorii hipercapnice** în funcție de mecanismul de producere sunt sumarizate în tabele de mai jos (tabel 17.3-17.7) [2,6].

Tabel 17.3. Scăderea ventilației pulmonare secundar hipoventilației globale/scăderea stimului respirator [după 2 și 11 adaptat]

MECANISM	ETIOLOGIE
Scăderea minut ventilației (hipoventilație globală)	
Scăderea „drive-ului" respirator (scade stimularea centrilor respiratori)	• Supradozaj medicamentos (narcotice, benzodiazepine, anestezice, antidepresive triciclice) • Encefalită • Accident vascular cerebral • Sindrom de apnee în somn tip obstructiv și tip central • Sindrom de obezitate hipoventilație • Hipoventilație alveolar centrală congenitală • Afecțiuni ale truchiului cerebral • Alcaloză metabolică • Hipotirodism • Hipotermie • Caşexia

Tabel 17.4. Creșterea spațiului mort/alterările schimbului gazos, afecțiuni ale parenchimului pulmonar sau afecțiunile căilor respiratorii [după 2 și 11 adaptat]

MECANISM	ETIOLOGIE
Anatomic	• Respirație superficială
Fiziologic	• Trombembolismul pulmonar • Afecțiuni pulmonare vasculare • Hiperinflație dinamică (BPOC, astm) • Stadiul final al pneumopatiilor interstițiale

Tabel 17.5. Scăderea minut ventilației din cauze extrapulmonare [după 2 și 11 adaptat]

MECANISM	ETIOLOGIE		
Scăderea minut ventilației (cauze extrapulmonare)	**Afecțiuni neuromusculare**	**Afecțiunile cutiei toracice**	**Dezechilibre metabolice/toxice**
	Leziunile măduvei spinării (traumatism, siringomielie)	Cifoscolioză	Hipofosfatemie
	Scleroză laterală amiotrofică	Toracoplastie	Hipomagnezemie
	Poliomielita	Volet costal	Hipotirodism
	Sindromul Guillain Barre	Spondilita ankilozantă	Hipertirodism
	Leziunea nervului frenic	Pectus excavatus	Tetanie
	Polimioneuropatia bolnavului critic Myastenia gravis Distrofie musculara Tetanie Scleroză multiplă Porfiria acută intermitentă Sindromul Eaton Lambert Nevralgia amiotrofică Paralizia periodică Bolile mitocondriale	Fibrotorace	Botulism Intoxicația cu organofosforice Procainamida Succinil colina Blocanți neuromusculari

Tabel 17.6. Creșterea producției CO_2 [după 2 și 11 adaptat]

MECANISM	ETIOLOGIE
Creșterea producției CO_2	• Febră • Tireotoxicoză • Catabolism crescut (sepsis, corticosteroizi) • Supralimentare • Acidoză metabolică • Exercițiu

Tabel 17.7. Cauze multifactoriale [după 2 și 11 adaptat]

MECANISM	ETIOLOGIE
Afecțiuni ale căilor aeriene superioare	• Stenoze/tumori/angioedem/traheomalacie la nivelul laringelui și traheei • Paralizie de corzi vocale • Epiglotită • Aspirație de corp strain • Afecțiuni retrofaringiene • Gușă voluminoasă

Diagnosticul pozitiv urmărește identificarea cauzei ce a dus la apariția insuficienței respiratorii. Este clinic, imagistic și de laborator. Dacă în insuficiența respiratorie cronică evaluarea poate fi făcută pe îndelete, respectând etapele diagnostice, în insuficiența respiratorie acută ea trebuie de multe ori precedată sau să se desfășoare concomitent cu tratamentul.

Prezentarea clinică

Prezentarea clinică este variabilă, de cele mai multe ori polimorfă deoarece nu sunt semne sau simptome specifice insuficienței respiratorii. Tabloul clinic depinde de boala subiacentă precum și de nivelul hipoxemiei și/sau hipercapniei. Cel mai des întalnit simptom, este dispneea. De obicei, pacienții sunt tahipneici și polipneici (respirații frecvente și superficiale). Un lucru important de subliniat este că tahipneea, nu echivalează întodeauna cu ventilația alveolară crescută, întrucât pacienții cu spațiu mort crescut și anomalii mecanice ale sistemului respirator, pot prezenta o frecvență respiratorie crescută,

utilizarea mușchilor excesivă a mușchilor respiratori accesori și totodată să fie hipercapnici. În formele severe de insuficiență respiratorie hipoxemică pot apărea tulburări ale stării de conștiență (somnolență, confuzie), agitație extremă, iritabilitate, aritmii și cianoză periferică.

În cazul insuficienței respiratorii hipercapnice, manifestările clinice depind de rapiditatea cu care se instalează hipercapnia, de nivelul CO_2 și rapiditatea cu care se acumuleaza în sânge. Un pacient anterior sănătos, normocapnic prezintă tulburări ale stării de constiență la valori ale CO_2=75-80 mmHg, în timp ce un pacient cu hipercapnie cronică, poate fi asimptomatic până la valori de CO_2=90-100 mmHg. Manifestările clinice cele mai frecvente sunt cele neurologice și pulmonare. Pacienții cu hipercapnie ușoară – moderată sunt anxioși, cu dispnee ușoară, cefalee sau hipersomnolență. Pacienții cu nivele crescute de CO_2 sau hipercapnie care se instalează rapid, prezintă alterări clare ale senzoriului incluzând delirium, paranoia, depresie sau confuzie care poate duce la comă pe masură ce nivelele de CO_2 cresc. Pacienții cu hipercapnie severă, prezintă asterixis, mioclonus, convulsii, edem papilar și vene superficiale dilatate. Simptomele și semnele asociate hipoxemiei și hipercapniei sunt sumarizate în tabelul 17.8.

În prezența acidozei respiratorii pH < 7.35, $paCO_2$ > 45 mmHg asociat simptomelor respiratorii (dispnee, tuse) pacienții mai pot prezenta simptome [2]:

- Cardiace – tahiaritmii
- Simptome neurologice – cefalee, somnolență, confuzie, pierderea stării de cunoștiință, comă
- Musculare – crize epileptice, slăbiciune musculară
- Gastrointestinale – diaree, greață, vărsături

La examenul clinic, în insuficiența respiratorie acută putem întâlni cianoză, tiraj costal, tahi-polipnee cu semne de luptă, în timp ce în insuficiența respiratorie cronică puteam avea hipocratism digital (fig. 17.3 a,b,c).

Tabel 17.8. Semne și simptome ale hipoxiei și hipercapniei [după 10 adaptat]

HIPOXIE/HIPOXEMIEI (paO_2 < 60 mmHg)	HIPERCAPNIEI ($paCO_2$ > 45 mmHg)
UȘOARĂ (95-60 mmHg)	**UȘOARĂ (46-60 mmHg)**
	• Fără sau astenie cefalee • Tegumente congestionate
MODERATĂ (60-45 mmHg)	**MODERATĂ (50-70 mmHg)**
• Dispnee • Cefalee, amețeli • Oboseală • Paloare • Tahicardie, aritmii • Hipertensiune • Tulburări ale dispoziției: euforie, dezorientare, depresie • Ataxie, parestezii	• Tahipnee • Tahicardie • Dispnee • Spasme musculare, scăderea reflexelor de tendon • Uscăciunea mucoaselor, confuzie • Hipertensiune
SEVERĂ (< 45 mmHg)	**SEVERĂ (> 70 mmHg)**
• Cianoză • Hipotensiune • Bradicardie • Tulburări de vedere • Pierderea stării de conștiență, convulsii, comă	• Edem papilar • Comă

Evaluarea insuficienței respiratorii

Evaluarea inițială a unui pacient cu insuficiență respiratorie acută presupune determinarea necesității tratamentului de urgență. Determinarea semnelor vitale, efortului respirator și nivelul de conștiență stabilesc necesitatea suportului respirator. Trebuie avut în vedere că la pacienții cu afecțiuni neuromusculare efortul respirator ar putea fi mai redus.

După stabilizarea pacientului următoare etapă ar fi identificarea factorilor de risc, a posibilelor cauze subiacente:

- Prezența bolilor pulmonare cronice sau bolilor cardiace
- Imunodeficiențe (neoplazii, tratament oncologic, biologic în curs)
- Boli neuromusculare (scleroză-laterală amniotrofică, myastenia gravis)
- Semne de infecție respiratorie în antecedentele recente (tuse, febră, frison, rinoree)
- Istoric de consum de stupefiante /sedative
- Trauma

Examenul obiectiv. Evaluarea semnelor vitale sunt utile în a evalua severitatea insuficienței respiratorii. Creșterea frecvenței respiratorii (FR) este unul dintre cele mai rapide mecanisme de compensare

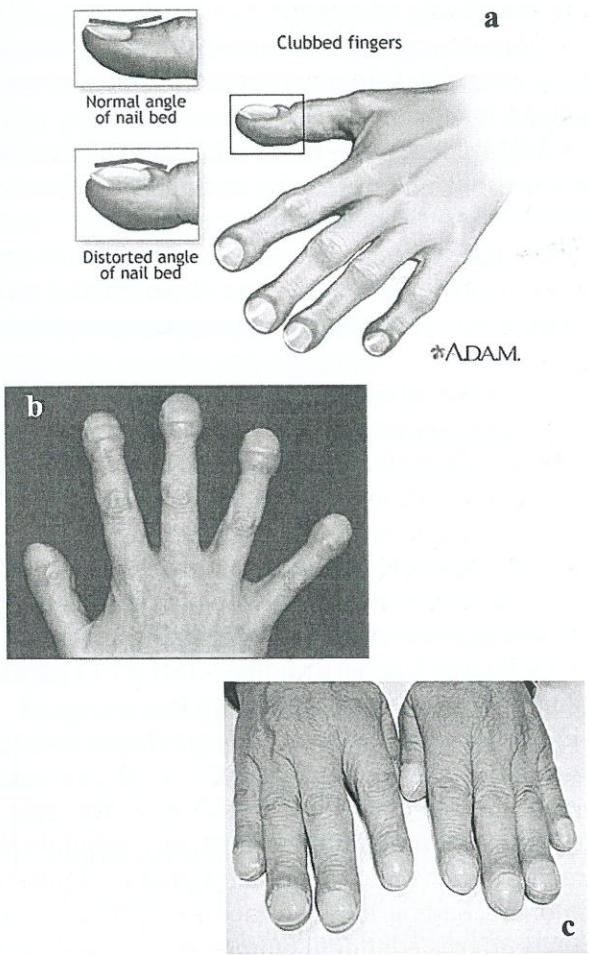


Fig.17.3. Degete hipocratice (a); băț de tobosar (b); sticlă de ceas (c) (sursa imaginilor: internet)

(valori normale FR bărbați 14-16/min, FR femei 16-18/min). Frecvența cardiacă este și ea crescută pentru a asigura o livrare adecvată a oxigenului. Tensiunea arterială poate fi la început nomală sau chiar crescută, scăderea acesteia se asociază cu o agravarea a insuficienței respiratorii.

Determinarea saturației în oxigen a hemoglobinei prin intermediul pulsoximetriei este unul dintre primele gesturi pe care le facem la pacientul cu semne de insuficiență respiratorie. Trebuie însă să ținem cont de câteva limitări ale acesteia [10].

Pulsoximetria măsoară saturația în oxigen a hemoglobinei, însă nu ne oferă informații asupra conținutului în oxigen și nici a livrării acestuia. Hemoglobina (Hb) are o afinitate mult mai mare pentru monoxidul de carbon comparativ cu oxigenul, în consecință îl va fixa mult mai ușor și mai repede. Astfel în cazul unui pacient cu intoxicație cu monoxid de carbon sau clorură de metil, saturația va fi fals crescută pe baza methemoglobinei De asemenea monoxidul de carbon determină devierea spre stânga a curbei de disociere a hemoglobinei scăzând eliberarea O_2 și agravând hipoxemia. Valori fals scăzute ale saturației pot fi întâlnite în situațiile cu perfuzie tisulară slabă (șoc, hipovolemie, hipotemie) sau cu valori scăzute ale hemoglobinei (sindroamele anemice).

Explorări paraclinice. Testele care se impun în fața unui pacient cu insuficiența respiratorie acută sunt: gazometria arterială, teste de laborator (hemoleucogramă completă, biochimie, bicarbonat și electroliți), radiografie de torace ± computer tomografie, electrocardiograma și ecocardiografie. După stabilizarea pacientului, se vor efectua testele ulterioare în funcție de etiologia suspectată: teste toxicologice, evaluarea funcției tiroidiene, teste pulmonare funcționale, imagistică de torace/cerebrală.

a) ***Gazometria arterială*** – se face în fața oricărei suspiciuni de insuficiență respiratorie. Este esențială pentru confirmarea diagnosticului și evaluarea severității. În funcție de parametrii modificați distingem o insuficiență respiratorie hipoxemică și/sau una hipercapnică. Odată identificată insuficiența respiratorie, trebuie clasificată în acută, cronică și cronică acutizată.

Valorile normale ale parametrilor arteriali se regăsesc în tabelul 17.9 [8,10].

Insuficiența respiratorie hipercapnică acută sau cronică acutizată, se caracterizează $paCO_2 > 45$ mmHg, în prezența unui pH scăzut (pH < 7.35). În cazul insuficienței respiratorii hipercapnice acute modificarea pH este direct proporțională cu creșterea CO_2: fiecare creștere a $paCO_2$ cu 10 mmHg este însoțită de o scăderea a pH cu 0,08, în insuficiența respiratorie cronică acutizată $paCO_2$ are valori mult mai mari (tabelul 17.10). În insuficiența respiratorie cronică compensată metabolic, $paCO_2 > 50$ mmHg și pH este în limite normale (vezi tabelul 17.8) sau

Tabel 17.9. Valorile normale ale parametrilor arteriali [10]

Parametru	Valoare normală
pH	7,35-7,45
paO_2	75-100 mmHg
$paCO_2$	35-45 mmHg
$satO_2$	> 95% în aer ambiental, în repaus
Bicarbonatul (HCO_3^-)	22-26 mEq/L
Baze exces	2+2 mEq/L

la limita inferioară a normalului (pH = 7,33-7,35) datorită apariției compensării renale. Compensarea insuficienței respiratorii hipercapnice apare în câteva ore de la instalarea acesteia, prin retenția la nivel renal a bicarbonatului care va tampona aciditatea saguină. Acest mecanism este suficient pt a menține pH-ul în limite normale timp de câteva ore până la câteva zile (HCO_3 atinge concentrația maximă la 5 zile de la debut) (tabel 17.10).

Distincția între insuficiența respiratorie hipoxemică acută sau cronică se face cu dificultate doar pe baza analizei gazelor sangvine. Sunt necesare și alte investigații (probe funcționale respiratorii, electrocardiografie, radiografie pulmonară, teste de laborator) care să facă diferența între o afecțiune cronică și una cu debut recent. De exemplu, prezența poliglobuliei, a cordului pulmonar cronic sau a hipertensiunii arteriale pulmonare sugerează o afecțiune cronică, în timp ce alterările statusului mental sunt sugestive pentru un episod cu debut recent [1,6,9].

b) ***Testele de laborator***

- Hemoleucograma completă – relevă anemie (poate contribui la hipoxia tisulară) sau policitemie (indică o insuficiență respiratorie cronică).
- Teste biochimice – modificările funcției renale/hepatice ne orientează asupra etiologiei insuficienței respiratorii, sau a posibilelor complicații ale acesteia. Diselectrolitemiile (potasiu, magnesiu sau fosfat) pot agrava insuficiența respiratorie. Bicarbonatul crescut poate sugera o insuficiență respiratorie cronică hipercapnică.
- O creatininfosfokinaza crescută, în prezența unei troponine reacționate sunt sugestive pentru un infarct miocardic, în timp ce, creatinkinaza izolat crescută, poate apărea într-o miozită, care ocazional evoluează cu insuficiență respiratorie.
- Teste toxicologice pentru opiacee, benzodiazepine, antidepresive triciclice, barbiturice, trebuie efectuate în prezența unei suspiciune clinice.
- Evaluarea funcției tiroidiene, TSH și FT4 pentru evaluare unui eventual hipotiroidism.

c) ***Evaluare imagistică. Radiografie de torace/tomografie de torace/angioCT***. Sunt esențiale întrucât de cele mai multe ori stabilesc etiologia – BPOC (hiperinflație, diafragm aplatizat), anomalii ale peretelui toracic, paralizie diafragmatică, embolie pulmonară. Radiografia de torace nu este foarte utilă în diferențierea edemului pulmonar acut cardiogen de cel necardiogen.

d) ***Ecocardiografia transtoracică*** nu se efectuează de rutină la toți pacienții cu insuficiența respiratorie. Este utilă atunci când se suspicionează o

Tabel 17.10. Modificările gazometriei arteriale la pacienții cu insuficiență respiratorie [după 9 adaptat]

Parametrii gazometrici	Valori normale	IR compensată	IR decompensată acută sau cronică	IR decompensată cu aciodoză respiratorie acută	IR decompensată acidoză respiratorie cronică
pH	7,35-7,45	7,35-7,45	< 7,35	7,10-7,20	7,30
$paCO_2$	35-35 mmHg	46-60 mmHg	> 60-70 mmHg	> 70-80 mmHg	60-80
paO_2	80-14 mmHg	50-60 mmHg	< 80 mmHg	< 50 mmHg	< 50
HCO_3	22-26 mEq/l	27-30 mEq/l	19-39mEq/l	29 mEq/l	35-39 mEq/l
$SatO_2$	> 95 %	85-90%	< 80 mmHg	< 80 %	< 80%

etiologie cardiacă. Decelarea unor cavități cardiace dilatate, anomalii ale cineticii pereților cordului sau regurgitarea mitrală severă sunt consistente cu un edem pulmonar acut cardiogen. O ecocardiografie normală la un pacient cu aspect radiologic de edem pulmonare sugerează un sindrom de detresă respiratorie acută. Ecografia cardică ajută la evaluarea cordului drept la un pacient cu insuficiența respiratorie cronică hipercapnică.

e) ***Teste funcționale respiratorii*** – Spirometria, factorul de transfer prin membrana alveolo-capilară, testul de efort. Nu se fac la pacienții cu insuficiență respiratorie acută, ci la cei cu afecțiuni cronice, stabile sau după stabilizarea episodului acut. Diferențiează disfuncția ventilatorie obstructivă de cea restrictivă.

f) ***Bronhoscopia flexibilă sau rigidă*** – poate fi efectuată în scop diagnostic sau terapeutic (extragerea unui corp străin).

g) ***Poligrafia cardio-respiratorie/polisomnografia.***

Diagnosticul diferențial. Reprezintă diagnosticul diferențial al cauzei subiacente ce a dus la instalarea insuficienței respiratorii și sunt enumerate în tabelul 17.11.

Tabel 17.11. Diagnosticul diferențial al insuficienței respiratorii

Insuficiența respiratorie acută	Insuficiența respiratorie cronică
Angina pectorală	Afecțiuni pulmonare restrictive
Edem pulmonar neurogen	Atelectazie
Embolia pulmonară	Astmul
Pneumonie (virală, bacteriană)	Cardiomiopatie dilatativă
Pneumotorace	Cardiomiopatie hipertrofică
Sepsis	Cord pulmonar cronic
Sindrom coronarian acut	Encefalopatiile
Sindrom de detresă respiratorie acută	Fibroza pulmonară idiopatică
Șoc cardiogenic	Hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică
	Insuficiență cardiacă
	Paralizie diafragmatică
	Pneumonită de aspiratie
	Sindromul de apnee în somn

Complicațiile insuficienței respiratorii acute

a) ***Complicațiile pulmonare*** – pneumonia, trombembolismul pulmonar, barotrauma, fibroza pulmonară (secundară sindromului de detresă respiratorie acută) și alte complicații legate de ventilația mecanică, acolo unde se impune.

- *Embolismul pulmonar*, apare la ¼ din pacienții cu insuficiența respiratorie acută, în special în secțiile de terapie intensivă. Ca și factori favorizanți – imobilizarea prelungită a pacientului, precum și hipoxemia. Diagnosticul este dificil, se recomandă profilaxia de rutină.
- *Barotrauma pulmonară*, definită ca prezența aerului extraalveolar, în structuri care în mod normal nu conțin aer. Apare de obicei la pacienții ventilați mecanic. Este aproape inexistentă la pacienții ventilați noninvaziv. Expresia clinică a barotraumei constă în apariția: pneumotoracelui, pneumomediastinului, pneumoperitoneului, emfizemului subcutanat, chistelor pulmonare sub tensiune sau chistelor aerice subpleurale.
- *Fibroza pulmonară* apare de obicei după un episod de detresă respiratorie acută. Crește riscul de a dezvolta fibroză la pacienții cu injurie pulmonară acută la care se folosesc o fracție crecută de oxigen inspirat.
- *Complicațiile legate de dispozitivele utilizate* în tratamentul insuficienței respiratorii acute constau în infecții de cateter, complicațiile intubației orotraheale sau ale traheostomei.

b) ***Complicațiile cardiovasculare*** – hipotensiune, scăderea debitului cardiac, pericardită sau infarct miocardic acut.

c) ***Complicațiile infecțioase*** sunt reprezentate de infecțiile nozocomiale: pneumonia, infecția de tract urinar și sepsisul. Sunt de obicei secundare ventilatiei invazive mecanice, traheostomiei, cateterelor arteriale sau cateterelor urinare. Incidența lor este crescută, poate ajunge până la 70% în special în secțiile de terapie intensivă. Unul dintre avantajele utilizării ventilației noninvazive este tocmai aceea că reduce apariția infecțiilor nozocomiale.

d) ***Complicațiile gastrointestinale*** apar mai ales la pacienții ventilați mecanic și sunt reprezentate de: distensie gastrică, diaree, ileus, pneumoperitoneu, ulcerație de stress sau hemoragie digestivă.

e) ***Complicațiile renale*** constau în: insuficiență renală acută și anomalii în homeostazia apei și a electroliților. Apariția insuficienței renale acute la un pacient cu insuficiență respiratorie este un factor de prognostic prost. Cauzele insufcienței renale sunt: azotemia prerenală sau necroză tubulară acută secundară hipotensiunii sau utilizării medicamentelor nefrotoxice.

f) ***Complicațiile nutriționale*** sunt fie din cauza malnutriției sau complicații ale nutriției enterale și parenterale. Complicațiile nutriției enterale (sonda nazogastrică): perforarea traheei, pneumotorace, pneumomediastin, sinuzită, aspirație, vărsături, distensie gastrică sau diaree. Complicațiile nutriției enterale: pneumotorace în timpul inserției cateterului, infecția cateterului sau acidoză metabolică, hiperglicemiei, comă hiperosmolara sau chiar hipercapnie la pacienții cu rezervă ventilatorie limitată.

Tratamentul insuficienței respiratorii

Diagnosticul precoce, monitorizarea atentă și intervențiile rapide și adecvate pentru a menține căile aeriene permeabile și o oxigenare adecvată a țesuturilor sunt esențiale în tratamentul pacienților cu insuficiență respiratorie. Tratamentul insuficienței respiratorii, fie ea acută sau cronică, este în primul rând tratamentul cauzei declanșatoare (pneumonia, exacerbarea BPOC, embolia pulmonară, fibroza pulmonară etc.), iar intervențiile terapeutice pot varia de la monitorizare clinică, tratament medicamentos și oxigenoterapie până la intubație oro-traheală și ventilație mecanică, în funcție de severitate.

a) **Oxigenoterapia**. Reprezintă administrarea oxigenului la concentrații mai mari decât cele din aerul ambiental (21%) având drept scop corectarea hipoxemiei. Este indicată când, paO_2 < 60 mmHg sau $satO_2$ < 90% în aerul ambiental, în repaus. Se administrează într-o manieră controlată, prin monitorizată fie cu pulsoximetru, fie cu gazometria arterială, având ca scop corecția suficientă a hipoxiei, cu evitarea supracorecției mai ales la pacientul cu hipoventilație cronică (risc de agravare a hipercapniei și instalarea acidozei respiratorii).

La pacientul cu insuficiența respiratorie tip I (hipoxemică) se țintește către o saturație între 94-98%, iar la cei cu insuficiența respiratorie tip II (hipercapnică) saturația ce trebuie atinsă este între 88-92%. Modalitățile prin care se poate administra oxigen sunt prezentate în fig. 17.4 și tabelul 17.12.

Oxigenoterapia poate fi administrată în spital pe durată scurtă, sau pe durată lungă la domiciliu. Indicațiile și contraindicațiile oxigenoterapiei pe termen lung sunt enumerate mai jos.

Indicațiile oxigenoterapiei de lungă durată (OLD). Pacienți cu paO_2 în repaus între 56-59 mmHg sau cu $satO_2 \leq 88\%$ cu sau fără hipercapnie dacă au:

- Policitemie secundară (Ht ≥ 55%)

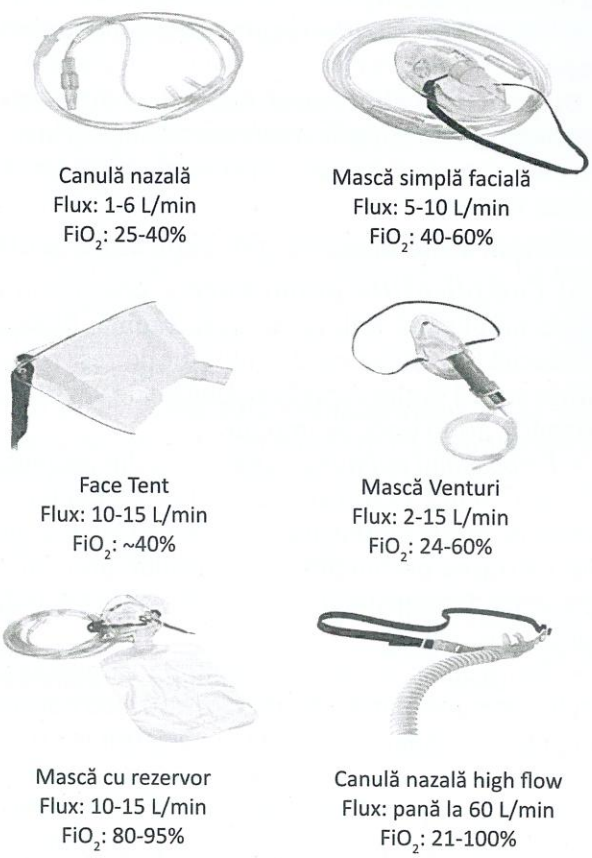


Fig.17.4. Modalități de administrare a oxigenului (sursa imaginii: internet)

Tabel 17.12. Dipozitivele utilizate pentru administrarea oxigenoterapiei [după 13 adaptat]

DEVICE	Flux (L/min)	Procentul de FiO_2 livrat
CANULA NAZALĂ	1	25%
• indicată pentru debite mici, 1-6 L	2	29%
• pacientul poate vorbi, mânca, bea	3	33%
• utilizarea excesivă duce la uscarea mucoaselor, necesită utilizarea unui umidificator	4	37%
	5	41%
	6	45%
MASCA FACIALĂ SIMPLĂ	6	35%
• indicată pentru debite ma mari 6-10 L, ce asigură un FiO_2 între 35-60%	7	41%
• perforațiile din lateral permit eliminarea oxigenului expirat	8	47%
• permite umidificarea	9	53%
	10	60%
MASCĂ CU REZERVOR FĂRĂ REINHALARE	10-15	80-100%
• este indicată pentru concentrații mari de oxigen (FiO_2 – 80%)	* dacă amândouă clapetele laterale sunt deschise FiO_2 atins este 80-85%	
• permite administrare ce debite mari 10-15 L	* dacă doar o clapetă este deschisă se atinge un FiO_2 = 85-90%	
• valva unidirecțională împiedică pătrunderea aerului din cameră în timpul inspirului și retenția CO_2 expirat	* dacă amândouă clapetele laterale sunt închise atunci FiO_2 administrat este de 95-100%	
MASCA VENTURI	Albastru	24%
• este indicată atunci când este neecsară o titrare precisă a oxigenului	Alb	28%
• asigură un debit între 4-8 L/min	Portocaliu	31%
• utilizează fie un cadran gradat, fie adaptoare colorate cu debite prestabilit	Galben	35%
	Roșu	40%
	Verde	60%
DEBITE MARI ADMINISTRATE PE CANULĂ NAZALĂ	30-60	30-100%

- Cord pulmonar cronic cu insuficiență cardiacă
- Desaturări nocturne non-apneice
- Hipertensiune pulmonară (semne Rx, ECG)
- VEMS < 1,5 L

Pacienți cu paO_2 > 60 mm Hg sau SaO_2 > 90 mmHg cu documentație medicală justificativă

- Ex. fumător de cel puțin 1 lună sau nefumător
- Complianță bună cu folosire minim 15 h/zi
- Cei cu sdr. restrictive când PaO_2 < 60 mmHg

Contraindicațiile OLD – pacienții cu hipercapnie cronică.

Oxigenoterapia se folosește de asemenea în programele de reabilitare și în paleație. Atunci când, administrată corect nu este suficientă pentru a corecta hipoxemia, sau în cazul insuficienței respiratorii hipercapnice acute sau cronice acutizate, cu acidoză respiratorie următoarea etapă o reprezintă terapia cu presiune pozitivă (CPAP sau ventilație non invazivă).

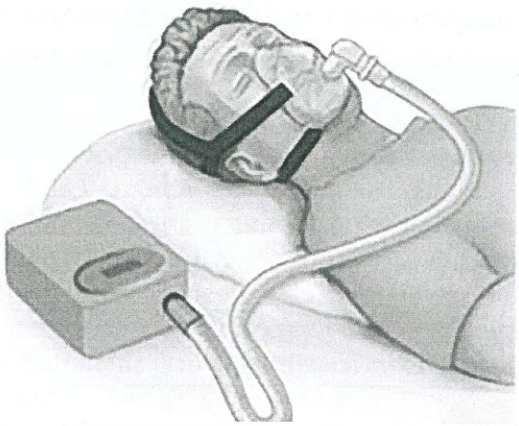


Fig.17.5. Aparat pentru ventilației non invazivă și mască oronazală (sursa imaginii: internet)

b) **Ventilația non-invazivă** – presupune asigurarea suportului ventilator cu presiuni pozitive prin intermediul unei interfețe/mască (fig. 17.5). Ventilația non-invazivă se utilizează din ce în ce mai mult în secțiile de pneumologie, medicina internă și cardiologie cu rezultate încurajatoare. Se folosește atât în insuficiența respiratorie acută, în special în cea hipercapnică, unde are un rol bine stabilit, cât și în insuficiența respiratorie cronică, pe termen lung, la domiciliu.

Indicațiile ventilației noninvazive:

- exacerbările BPOC care evoluează cu acidoză respiratorie (pH=7,30, pCO_2 > 45 mmHg), în general insuficiența respiratorie hipercapnică acută sau cronică acutizată
- edemul pulmonar acut cardiogen
- prevenirea insuficienței respiratorii post extubare.

Dacă, în ceea ce privește utilizarea terapiei cu presiune în exacerbarea BPOC ce evoluează cu insuficiență respiratorie acută hipercapnică și acidoză respiratorie rolul ei este bine stabilit și sunt recomandări oficiale în acest sens [15,16,17], utilizarea NIV pe termen lung la pacienții cu BPOC și hipercapnie cronică , deși larg utilizată în toată Europa încă generează mari dezbateri. Rezultatele diferitelor studii [18,19,20,21,22] arată că utilizarea pe termen lung a VNI ameliorează schimbul de gaze, funcția pulmonară și funcția mușchilor respiratori. Cu toate acestea nu sunt recomandări oficiale pentru utilizarea ei pe termen lung. Momentul inițierii terapiei, precum și subvenționarea ei de casele de asigurări depinde de fiecare țară în parte [19,20,21,22]. Ghidul GOLD 2019 recomandă utilizarea ventilației noninvazivă la pacienții cu BPOC stabil sever, hipercapnici sau care au fost spitalizați pentru o exacerbare severă BPOC cu acidoză respiratorie. Se recomandă ventilația non invazivă la pacienții cu BPOC care rămân hipercapnici la distanță de un episod acut și la pacienții cu sindrom de obezitate hipoventilație (pacienți obezi care prezintă $paCO_2$ > 45 mmHg în timpul zilei, în absența altor cauze de hipercapnie). La acești pacienți crește calitatea vieții, calitatea somnului, scade numărul de exacerbări și crește supraviețuirea. Ghidul german pentru tratamentul insuficienței respiratorii cronice recomandă ventilația noninvazivă la domiciliu pacienților simptomatici cu insuficiență respiratorie cronică tip II sau hipercapnie persistentă după o exacerbare ce a necesitat VNI. Pentru a beneficia de ventilația la domiciliu pacienții trebuie să îndeplinească cel puțin unul din următoarele criterii [21,22]:

- Hipercapnie cronică diurnă cu $paCO_2 \geq 50$ mmHg,
- Hipercapnie nocturnă cu $paCO_2 \geq 55$ mmHg
- Hipercapnie diurnă usoară cu $paCO_2$= 46-50 mmHg și creșterea $paCO_2 \geq 10$ mmHg în timpul somnului
- Prezența hipercapniei diurne la cel puțin 14 zile după o exacerbare acută cu acidoză respiratorie
- După intubație orotraheală prelungită, cînd pacientului nu îi este suficientă oxigenoterapia.

În 2019 Societatea Europeană de Boli Respiratorii elaborează un ghid pentru ventilația non invazivă pe termen lung. Recomandările sunt condiționale cu nivel scăzut de dovezi și recomandă VNI pacienților cu BPOC hipercapnic stabil sau pacienților ce rămân hipercapnici după episodul acut. În ceea ce privește setările presiunilor, recomandările sunt în favoarea modurilor cu presiuni fixe nu auto-titrare și se indică utilizarea presiunilor mari (high intensitivity NIV), cu frecvențe mari de backup ce au ca și scop reducerea sau chiar normalizarea $paCO_2$. „Presiuni mari" sunt presiunile maxime tolerate de pacient, dar în majoritatea studiilor valorile IPAP sunt în jur de 20

cmH_2O. În aceste condiții se pare că utilizarea VNI la domicilu ameliorează schimbul de gaze, funcția pulmonară și funcția mușchilor respiratori.

Contraindicațiile ventilației noninvazive:

- stop cardio-respirator
- coma, cu excepția comei hipercapnice
- insuficiența de organe de altă cauză decât respiratorie care e amenințătoare de viață (encefalopatie severă, hemoragie digestivă superioară, instabilitate hemodinamică sau aritmiile cardiace)
- trauma, chirugie sau deformitate la nivelul feței
- obstrucția la nivelul căilor aeriene superioare
- imposibilitatea de a coopera/de a-și proteja căile aeriene; inabilitatea de a elimina secrețiile

Cu toate că este o intervenție sigură, cu puține complicații acestea apar uneori și trebuie să ținem cont de ele și să le adresăm. Ele sunt: conjunctivite, leziuni cutanate, imposibilitatea eliminării sputei, deficite nutriționale, distensie abdominală, deși frecvente nu sunt amenințătoare de viața și de cele mai multe ori sunt autolimitate. Alte intervenții terapeutice țin de tratamentul bolii de baze și vor fi tratate la fiecare capitol în parte.

Concluzii. Insuficiența respiratorie este un sindrom, stadiul final al tuturor bolilor respiratorii ce apare fie prin alterarea schimbului gazos (tip I hipoxemică) și/sau a sistemului de pompă (tip II hipercapnică). Pentru un management optimal este esențială recunoașterea precoce a tipului de insuficiență respiratorie. Cel mai important obiectiv îl reprezintă asigurarea permeabilității căilor respiratorii, precum, și asigurarea oxigenarii adecvate a țesuturilor. Oxigenoterapia este o intervenție asociată cu reducerea mortalității și se utilizează atât pe termen scurt, cât și pe termen lung. În prezența hipercapniei este necesară terapia cu presiune pozitivă.

BIBLIOGRAFIE

1. Walker PP, Calverly PA. Pathophysiology or respiratory failure In. Elliot MW, Nava S, Schonhofer B. (eds.) *Non-invasive ventilation. Principles and practice*. Second edition. USA. CRC Press. Taylor and Francis Group; 2019: 234-45
2. Feller-Kopman DJ, Schwartzstein M. The evaluation, diagnosis and treatment of the adult patients with acute hypercapnic respiratory failure accessed at www.uptodate/com
3. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2019 report
4. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. Lancet Respir Med. 2014; 2(9):698-705
5. Kaynar AM. Respiratory Failure: an overview accessed at https:// emedicine.medscape.com/article/ 167981-overview
6. Management of respiratory failure in Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2016:1723-1849
7. Mihălțan F, Ulmeanu R, Insuficiența respiratorie cronică În Pneumologie sub redacția Miron Bogdan, Ed. Universitară Carol Davila, București, 2008:427-441
8. Pop D, Todea D, Zdrenghea D et al. Respiratory Disease. Ediția I. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu", Cluj Napoca 2019
9. Gherasim L. Medicina Interna. Ediția a II-a. Editura Medicala. București, 2002:563-598
10. Vo P, Kharasch VS. Respiratory failure. Pediatr Rev. 2014 Nov;35(11):476-84; quiz 485-6. doi: 10.1542/pir.35-11-476. PMID: 25361907
11. Feller-Kopman DJ, Schwartzstein RM. Mechanisms, causes, and effects of hypercapnia Accessed from: https://www.uptodate.com/contents/mechanisms-causes-and-effects-of-hypercapnia?source=history_widget on 21.12.2020
12. Wagner PD. Ventilation, Pulmonary Blood Flow and Ventilation Perfusion Relationships In. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI.(eds). Fishman`s Pulmonary Disease and Disorders. Forth Edition. McGraw Hill. 2008:173-189
13. O'Driscoll BR, Howard LS, Davison AG; British Thoracic Society. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. Thorax. 2008 Oct;63 Suppl 6:vi1-68. doi: 10.1136/thx.2008.102947. Erratum in: Thorax. 2009 Jan;64(1):91
14. Ambrosino N, Guarracino F. Respiratory failure in ERS Handbook of Respiratory Medicine Edited by Paolo Palange and Gernot Rohde Published in 2019, DOI: 10.1183/9781849840798.erh01, 541-545
15. Davidson CA, Banham S, Elliott M et al. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. Thorax 2016;71:ii1-ii35
16. Heunks L, Demoule A, Windisch W. Pulmonary Emergencies.2016. DOI: 10.1183/2312508X.erm7416
17. Dretzke J, Moore D, Dave C, et al. The effect of domiciliary noninvasive ventilation on clinical outcomes in stable and recently hospitalized patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016;11:2269-2286
18. Windisch W, Storre JH, Köhnlein T. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for COPD. Expert Rev Respir Med 2015;9:295-308
19. Macrea M, Oczkowski S, Rochwerg B et al. Long-Term Noninvasive Ventilation in Chronic Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020; 202 (4). https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2382ST
20. Windisch W, Geiseler J, Simon K, et al. German National Guideline for Treating Chronic Respiratory Failure with Invasive and Non-Invasive Ventilation: Revised Edition 2017 – Part 1. Respiration 2018; 96: 66-97. doi: 10.1159/000488001
21. Windisch W, Geiseler J, Simon K, et al. on behalf of the Guideline Commission. German National Guideline for Treating Chronic Respiratory Failure with Invasive and Non-Invasive Ventilation - Revised Edition 2017: Part 2. Respiration. 2018;96(2):171-203. doi: 10.1159/000488667
22. Ergan B, Oczkowski S, Rochwerg B et al. European Respiratory Society Guideline on Long-term Home Non-Invasive Ventilation for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease ERJ 2019; DOI: 10.1183/13993003.01003-201
23. Motoc N. Rolul ventilației noninvazive în insuficiența respiratorie: de la episodul acut la utilizarea cronică (Teză de doctorat nepublicată), UMF „Iuliu Hațieganu", Cluj Napoca, 2021

18

SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ

Daniela Ionescu

Definiție

Definiția ARDS a variat de-a lungul timpului și suscită încă interes din punctul de vedere al standardizării. Ultima și cea mai utilizată definiție este definiția Berlin elaborată de un grup de experți în 2012 [1]. Conform acestei definiții, ARDS este o leziune pulmonară inflamatorie, acută, difuză care duce la creșterea permeabilității vasculare pulmonare, creșterea greutății țesutului pulmonar și reducerea/pierderea suprafețelor pulmonare aerate [1].

Epidemiologie. Factori de risc

Epidemiologie [2]. Incidența ARDS este estimată, cel puțin în SUA, la 60-80%/100 000 persoane/an [2] sau de 3 mil persoane anual la nivel mondial [3]. ARDS este ea însăși o afecțiune severă, care este urmată de o mortalitate ridicată, cuprinsă între 35-46% în funcție de gradul de gravitate al ARDS [3-5]. Se admite că aproximativ 10% din pacienții internați în TI au ARDS [4]. Deși etiologia include numeroase afecțiuni, există totuși câțiva factori de risc identificați, care includ vârsta, sexul feminin, fumatul, abuzul de alcool, traumatismele craniene, factori genetici (ex. polimorfismul genetic al genei care codifică ACE (angiotensin converting enyzme), etc.

Etiologie

ARDS are etiologie multiplă. Se admite, în general, că există peste 60 de posibile etiologii ale ARDS [2-4]. Cu toate acestea există un număr de afecțiuni care duc cel mai frecvent la ARDS:

- sepsisul
- pneumonia de aspirație
- trauma severă/fracturile multiple
- contuzia pulmonară
- pneumonia infecțioasă (inclusiv cea cu origine mycobacterială, fungică, virală și parazitară)
- embolia grăsoasă
- arsurile și inhalarea de fum
- transfusion related lung injury (TRALI) și transfuzia masivă
- pancreatita acută severă
- inhalarea de substanțe (altele decât fumul)
- chirurgia toracică sau alte chirurgii majore
- substanțe (de ex. agenți chimioterapeutici, amiodarona, iradierea, etc)
- transplantul de celule stem hematopoetice

Clasificarea ARDS

Clasificarea ARDS se face în funcție de severitatea afecțiunii [1,3].

Gradul de ARDS	PaO_2/FiO_2
Uşor	200-300 (cu CPAP/PEEP ≥ 5 cm H_2O)
Moderat	100-200 (cu PEEP ≥ 5 cm H_2O)
Sever	< 100 (cu PEEP ≥ 5 cm H_2O)

Fiziopatologie

ARDS este o consecinţă a leziunii alveolare difuze, de cele mai multe ori, de natură inflamatorie [7]. Punctul de plecare, procesul inflamator, poate fi la distanţă sau, local. În cadrul acestui proces inflamator se eliberează, în circulaţie sau local, la nivel pulmonar, mediatori ai inflamaţiei, ca de exemplu TNF- α, IL-1, IL-6, IL-8 care atrag, la rândul lor, neutrofile (şi alte tipuri de celule implicate în inflamaţie-monocite, etc.) la nivelul ţesutului pulmonar care, ulterior, se activează eliberând mediatori-substanţe toxice. Aceste substanţe eliberate de către leucocite includ ROS – oxygen reactive species, proteaze – caspaze, molecule procoagulante, metaloproteinaze – MMP, etc. lezează atât endoteliul capilar, determinând creşterea permeabilităţii vasculare pulmonare, iniţial în vasele mici, cât şi epiteliul alveolar [7,8]. Rezultatul acestor procese constă, pe de o parte, în leziuni endoteliale vasculare care conduc la extravazarea exudatului inflamator în spaţiul interstiţial şi alveolar şi la producerea edemului pulmonar, dar şi la leziuni de tip trombotic în care sunt implicate trombocitele atrase local de către mediatorii inflamatori. La leziunile endoteliale care încep în iniţial vasele mici, mai participă şi distrugerea punţilor intercelulare endoteliale de caderină vasculară endotelială (VE-cadherine) de către VEGF, TNF, interleukine [8].

În acelaşi timp au loc şi leziuni ale peretelui alveolar (produse tot de către mediatorii inflamatori) care conduc, de asemenea, la acumularea exudatului inflamator în spaţiul alveolar, care va înlocui treptat spaţiul aerian şi va duce, din punct de vedere clinic, la consolidarea ţesutului pulmonar [8].

O menţiune specială o constituie ARDS indus de ventilaţia cu volume tidal mari, care, prin întinderea peretelui alveolar, duce la declanşarea proceselor inflamatorii la nivelul epiteliului alveolar care urmează pattern-ul fiziopatologic arătat mai sus. Consecinţa clinică a acestui proces o constituie faptul că trebuie evitată ventilaţia cu volume mari şi aplicată ventilaţia aşa-numită protectivă, cu volume tidal mici (6-8 sau chiar 4-6ml/kg corp greutate ideală).

Implicarea factorilor genetici. În ultimii ani, s-a demonstrat că există şi o condiţionare genetică a răspunsului inflamator şi a riscului crescut de producere a ARDS în diferite contexte etiologice. Astfel genele PPFIA1and ANGPT2, au fost identificate ca gene candidate pentru riscul de ARDS după traumatisme majore [10,11].

Diagnostic. Investigaţii

Tabloul clinic este, în general, dominat de afecţiunea care determină ARDS, iar manifestările clinice ale ARDS sunt non-specifice.

În general, ARDS va fi suspectat la pacienţii cu dispnee, tahipnee, creşterea necesarului de oxigen din cauza scăderii saturaţiei în oxigen (SpO_2) şi care au o condiţie clinică ce poate duce la ARDS (de ex sepsă, pancreatită, etc).

Examenul obiectiv poate decela tahipnee, dispnee, tahicardie şi, în cazurile mai severe, cianoză, raluri la auscultaţia pulmonară.

Investigaţii. Examinări de laborator

Pulsoximetria. SpO_2 va avea valori scăzute în raport cu gradul de severitate al ARDS. În formele mai uşoare SpO_2 se va corecta prin administrare de O_2 (vezi Managementul ARDS).

Gazele sanguine arteriale şi analiza Astrup. Gazele sanguine arteriale vor arăta iniţial hipoxemie cu scăderea PaO_2, alcaloză respiratorie (datorată hiperventilaţiei compensatorii la scăderea oxigenării) şi creşterea gradientului de oxigen alveolo-arterial [12]. Apariţia acidozei respiratorii hipercapnice este semn de gravitate şi de epuizare respiratorie sau chiar risc de stop respirator. Acidoza metabolică prezentă ar putea fi datorată sepsei, insuficienţei renale sau unei alte cauze ce a dus la apariţia ARDS.

Hemoleucograma poate să nu indice elemente deosebite sau poate arata leucocitoză, leucopenie, anemie (datorată pierderilor, sepsei sau altor cauze). Celelalte examinări sanguine biochimice vor fi relevante pentru afecţiunea care a declanşat ARDS. Timpul de protrombină şi APTT pot fi prelungite şi D-dimerii crescuţi, dar tabloul de coagulare intravasculară

diseminată poate apare în cazurile de sepsă severă sau neoplazii avansate, dintre etiologiile cele mai des întâlnite ale ARDS [12].

Examinările imagistice

• *Radiografia toracică* va arăta inițial opacități alveolare difuze bilaterale (comparate în literatură uneori cu „furtuna de zapadă") (fig. 18.1). *Tomografia computerizată toracică* (CT) va arăta de asemenea opacități difuze, izolate sau conglomerate, distribuite în special în zonele dependente pumonare. Intensitatea imaginilor opacităților poate fi vizualitată fie ca aspect de sticlă mată (inițial și în formele ușoare), fie ca aspect de consolidări pumonare în formele severe.

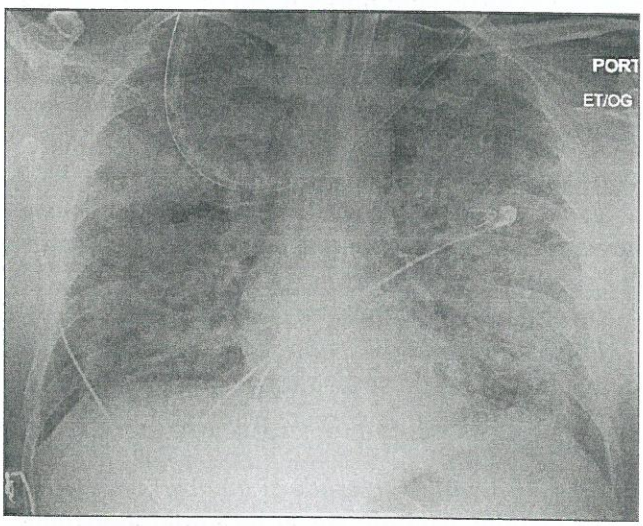


Fig.18.1. ARDS sever. (James Heilman, MD – Own work, CC BY-SA 4.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=62501459)

• *Ecografia pulmonară* este de asemenea posibilă, cu sensibilitate de detectare a ARDS de 80-92% comparativ cu examinarea CT, dar rămâne apanajul centrelor cu experiență pt că modificarea structurii pulmonare în ARDS poate crea dificultăți în interpretarea imaginilor [12,13]. Are însă avantajul că poate fi făcută la patul pacientului și mai ales poate detecta alte complicații pulmonare (de ex colecțiile pleurale, pneumotoracele).

Biopsia pulmonară. Este rar necesară pentru diagnosticul ARDS care este în general un doagnostic de urgență și de situație adesea critică. Cu toate acestea sunt rare situații în care această biosie poate tranșa diagnosticul diferențial (de ex. porcese vasculitice pumonare, afecțiuni autoimune, etc.).

Examinări destinate afecțiunilor declanșatoare pot fi necesare pentru precizarea unui diagnostic complet: ecografia/tomografia abdominală, RMN cerebral, ecografia cardiacă, bronhoscopia, biopsia pulmonară, teste de laborator adiționale (de ex NT-proBNP, BNP, amilaze, teste hepatice). Acestea vor fi descrise în detaliu la capitolele respective.

Afecțiunile declanșatoare

Nu trebuie uitat că tabloul clinic, imagistic, tabloul de laborator includ și manifestările afecțiunii princeps care a determinat apariția ARDS: sepsa, infecțiile respiratorii, traumatismele, pancreatita, șocul, etc.

Diagnostic

Diagnosticul ARDS este în principiu un diagnostic de excludere.

Pentru diagnosticul clinic esențială este definiția Berlin a ARDS. Pentru un diagnostic pozitiv conform definiției Berlin, trebuie să fie prezente toate criteriile de mai jos [12]:

• simptomele respiratorii să apară sau să se agraveze în decursul unei săptămâni de la debutul afecțiunii declanșatoare

• opacitățile bilaterale trebuie să fie prezente la examinarea Rx sau CT toracică, și să fie exclusă prezența nodulilor, a atelectaziilor și colecțiilor pleurale ca și posibilă cauză a opacităților

• insuficiența respiratorie să nu fie dată de insuficiența cardiacă sau hiperhidratarea pacientului. Trebuie exclus edemul pulmonar cardiogen.

• evaluarea severității se va face conform criteriilor arătate la Clasificarea ARDS.Trebuie însă precizat că există limite ale acestei clasificări, care se pare că duc la subdiagnosticarea acestei afecțiuni [12].

Diagnosticul diferențial

Am precizat anterior că diagnosticul ARDS este un diagnostic de excludere și de însoțire al unor afecțiuni. Diagnosticul diferențial se va face cu o serie de afecțiuni dintre care [12]:

• edemul pumonar acut cardiogenic. NT-proBNP, BNP, alte investigații cardiace (ecografia, ECG, exa-

menul clinic, Rx, high sensitivity-troponina, CPK-MB, LDH, etc.) ar trebui să tranşeze diagnosticul

- bronhopneumonia poate mima tabloul clinic al ARDS dar poate fi şi cauză de ARDS. In acest caz tabloul clinic, prezenţa sindromului inflamator/ infecţios, aspectul secreţiilor traheale, lavajul bronşic pot orienta diagnosticul.
- afecţiuni inflamatorii sau autoimune, situaţie în care diagnosticul diferenţial este uneori greu de făcut. Timpul lung de instalare al simptomelor, investigaţiile de laborator şi biopsia pulmonară ar trebui să ajute la tranşarea diagnosticului.
- malignităţi diseminate. Înacest caz tabloul clinic malign, citologia din bronhoscopie, markerii tumorali, examinarea CT pot duce la stabilirea diagnosticului.
- alte afecţiuni mai rare: exacerbarea fibrozei pulmonare, vasculita pumonară, hemoragia difuză alveolară, embolia pumonară, etc.

Evoluţia histopatologică [12]

Evoluţia histopatologică a ARDS parcurge în principal 2 etape (după unii autori 3 etape) [12,14,15].

Faza exudativă (primele 7-10 zile, dacă afecţiunea nu remite între timp) este o reacţie inflamatorie nespecifică la leziunea pulmonară produsă de afecţiunea/stimulul declanşator al ARDS (vezi Etiologia ARDS). După cum s-a arătat anterior stimulul inflamator poate să fie la distanţă sau la nivel pulmonar. Această fază este caracterizată de edemul interstiţial produs prin creşterea permeabilităţii vasculare pulmonare în vasele mici şi în epiteliul alveolar [7,8] care conduce la extravazarea exudatului inflamator în spaţiul interstiţial şi alveolar şi la producerea edemului pulmonar (vezi Fiziopatologia). La acest edem se mai adaugă inflamaţia, hiperplazia celulelor de tip II şi formarea menbranelor hialine [12]. Cu cât ARDS este mai sever, cu atât acest edem inflamator este mai exprimat [16].

Faza tardivă fibroproliferativă şi fibrotică se dezvoltă după 7-10 zile şi este caracterizată de proliferarea celulelor alveolare de tip II, infiltrare interstiţială şi depunere de colagen. La unii pacienţi această fază progresează până la fibroză şi modificarea arhitecturii ţesutului pulmonar.

Evoluţia clinică. Complicaţii

În primele zile tabloul clinic este dominat de hipoxie şi manifestările acesteia: dispnee, cianoză, tahicardie, hipertensiune arterială, agitaţie, aritmii, etc. Dacă iniţial în formele uşsoare/medii pacientul necesită oxigen pe mască facială sau dispozitive CPAP care reuşesc să corecteze hipoxia, în formele severe hipoxia poate fi corectată doar cu ventilaţie mecanică după intubarea pacientului (inclusiv în situaţiile în care pacientul nu răspunde la ventilaţia non-invazivă).

Din această fază, majoritatea pacienţilor pot evolua spre remisie, ameliorarea hipoxiei, scăderea necesarului de ventilaţie non-invazivă sau de O_2 sau chiar de ventilaţie invazivă (şi detubare consecutivă). În cazurile foarte severe şi cu durată prelungită, evoluţia se face către fibroză pumonară, scăderea complianţei pulmonare şi hipertensiune pulmonară.

La acestea se adaugă potenţiala alterare *á la longue* a funcţiei pulmonare, disfuncţiile cognitive, şi deficitele de recuperare fizică şi chiar psihologică pe care internarea în TI şi/sau ventilaţia mecanică le pot produce asupra pacienţilor.

Complicaţiile includ atât pe cele legate de afecţiunea în sine cât şi de cele legate de ventilaţia mecanică. Barotrauma, infecţiile nosocomiale (de ex. pneumonia asociată ventilaţiei), delirul sunt complicaţii asociate ventilaţiei mecanice şi sedării. Insuficienţa multiplă de organ, trombozele venoase profunde, hemoragiile gastrointestinale şi malnutriţia sunt complicaţii ale evoluţiei ARDS [12].

Managementul ARDS

Tratamentul hipoxemiei

Hipoxemia este principala caracteristică a ARDS şi, în acelaşi timp, cea mai severă condiţie ce necesită tratament de urgenţă.

Pentru corectarea hipoxemiei există mai multe posibilităţi care se vor aplica în funcţie de gravitatea acesteia şi de tabloul clinic şi co-morbidităţile pacientului. Principiile corectării hipoxemiei includ [17-18]:

- utilizarea unor fracţii de O_2 crescute (FiO_2)
- scăderea consumului de O_2
- ameliorarea livrării (oferta) de O_2 către celule
- la nevoie, protezarea respiratorie.

Trebuie menţionat de la început că fiecare dintre aceste obiective aplicate au riscuri care trebuie

apreciate în raport cu beneficiile. Acestea vor fi detaliate separat la fiecare deziderat în cele ce urmează.

Utilizarea O_2 suplimentar este absolut necesară la pacienții cu ARDS, indiferent de severitatea acestuia, ceea ce diferă însă este forma sub care se livrează O_2 suplimentar.

Masca facială de O_2 (fără sau cu rezervor, aceasta din urmă oferind un FiO_2 mai mare) este primul dispozitiv de încercat pentru corectarea hipoxemiei în cazurile ușoare/medii.

Canula nazală cu flux înalt de O_2 (HFNC) [19-22] (fig. 18.2) este un dispozitiv mai nou de oxigenoterapie care asigură simultan O_2 încălzit la 37°C, cu un flux inspirator crescut (până la 60 L/min) și un grad de PEEP în funcție de fluxul de O_2. Astfel HFNC asigură 1 mmHg PEEP/10 L O_2/min.

HFNC păstrează funcția muco-ciliară prin utilizarea gazelor încălzite, diminuând astfel reacția inflamatorie la nicelul căilor aeriene superioare și asigurând clearance-ul secrețiilor din căile respiratorii.

HFNC este recomandată pentru cazurile medii/severe de ARDS la pacienți conștienți, cooperanți, stabili hemodinamic când poate chiar evita (sau amâna) intubația și ventilația mecanică. În același timp, HFNC este indicată și după desprinderea de ventilator pentru a reduce riscul de reintubare/recădere a insuficienței respiratorii și/sau recuperarea respiratorie accelerată [23].

Recent, HFNC s-a dovedit foarte util și în asistarea ventilatorie a pacienților cu pneumonie și insuficiență respiratorie secundară infecției cu Covid [24].

Modul în care funcționează HFNC și avantajele utilizării sale includ:

- folosirea gazelor umidificate și încălzite
- asigurarea unui necesar de flux inspirator de vârf crescut
- creșterea capacității funcționale reziduale via PEEP
- este mult mai ușor tolerat decât CPAP sau BIPAP (la cei mai mulți pacienți)
- minimizează diluția O_2 prin asigurarea necesarului de flux
- datorită fluxului crescut asigură „spălarea" spațiului mort (de ex. spațiul mort faringian)

Ventilația non-invazivă (NIV)

O formă și mai invazivă de corectare a hipoxemiei față de modalitățile arătate anterior este ventilația non-invazivă propriu-zisă, care presupune asigurarea unei ventilații cu presiune pozitivă printr-o interfață non-invazivă (alta decât sonda de intubație traheală) (mască facială, mască full-face, canule nazale speciale, mască nazală, cort, etc.) [25].

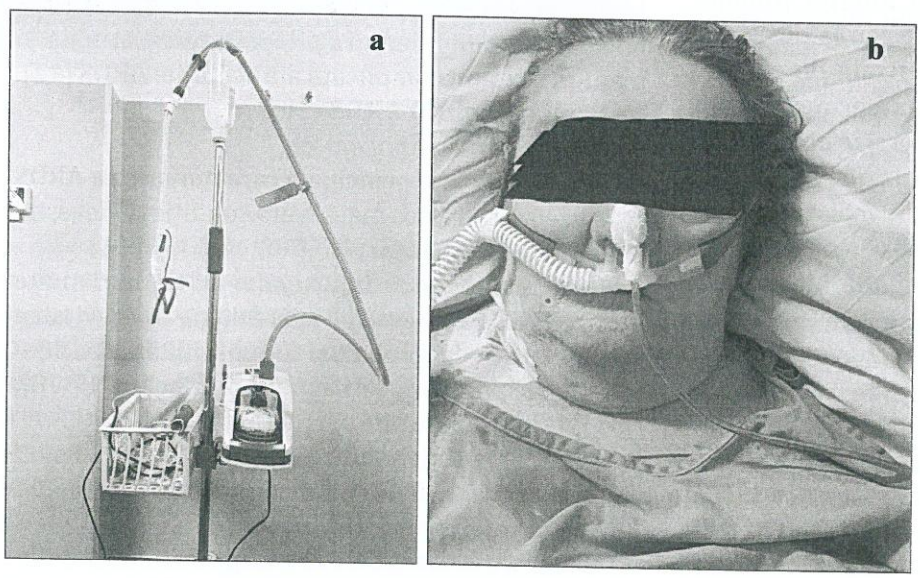


Fig.18.2. Dispozitiv HFNC: **a.** canula HFNC, **b.** HFNC aplicata la pacient

Ventilația non-invazivă are avantajul că poate evita ventilația invazivă (mecanică) cu toate complicațiile/dezavantajele acesteia, uneori redutabile: disponibilitatea echipamentelor, personal instruit în terapie intensivă, complicații infecțioase (pneumonia de ventilator), barotrauma, asincronia de ventilator, imobilizare prelungita, etc. Este motivul pentru care, ori de câte ori este posibil și indicat, se va aplica un trial de ventilație non-invazivă, urmat de ventilația non-invazivă propriu-zisă, în cazurile în care pacientul

răspunde la tratament și aceasta are efecte favorabile asupra situației pacientului.

Principiile de alegere a ventilației non-invazive (față de ventilația invazivă) includ prezența unor condiții care răspund la acest mod de ventilație și absența contraindicațiilor (pacient necooperant, cu alterarea stării de conștiență, instabil hemodinamic/șoc, cu alterare progresivă respiratorie și neurologică, afecțiuni severe gastrointestinale, secreții traheale abundente, stop cardiac, etc.). Se va alege de asemenea, cea mai potrivită interfață pentru situația pacientului și, în general, cea care este cel mai puțin predispusă la pierderi (leakage) ale gazelor de ventilație (oxigen și aer) [26]. Astfel în terapie intensivă, cele mai des utilizate interfețe sunt masca facială, masca full face și cortul. Ca moduri de ventilație sunt utilizate CPAP (continuous positive airway pressure) și BIPAP (Bilevel Positive Airway Pressure).

Fracția de O_2 va trebui să fie menținută pe cât posibil sub 0,5-0,6, nivel peste care încep să apară efectele toxice ale O_2.

Ventilația mecanică

În cazurile severe de ARDS, majoritatea pacienților necesită intubare și ventilație mecanică folosind ventilatoarele mecanice.Indicațiile pentru această opțiune includ:

- ARDS sever
- lipsa de răspuns la ventilația non-invazivă
- instabilitatea hemodinamică/șocul
- stopul cardiac resuscitat
- alterarea stării de conștiență/coma
- agitația și lipsa de cooperare la NIV.

Ventilația mecanică presupune alegerea celui mai bun mod de ventilație adaptat la fiecare pacient, sedarea și/sau analgezia pacientului, uneori curarizarea pentru a asigura o ventilație foarte invazivă și a evita asincronia pacient-ventilator. Similar NIV, FiO_2 va trebui să fie menținut pe cât posibil sub 0,5-0,6, nivel peste care încep să apară efectele toxice ale O_2.

Toate acestea fac obiectul specialității ATI și necesită pregătire, experiență și dotare umană și materială corespunzătoare.

Prone position

Întoarcerea pacientului în decubit ventral ameliorează oxigenarea la majoritatea pacienților cu ARDS sever și este relativ bine tolerată. Contraindicațiile principale includ chirurgia toraco- abdominală, sindromul de compartiment abdominal/hipertensiunea intra-abdominală, prezența unor leziuni severe în regiunea toracică și abdominală, hipertensiunea intracraniană, sarcina, etc. [27]. Se poate aplica, mai rar, pacientului conștient, sau cel mai frecvent, pacientului sedat și intubat și ventilat mecanic, situație în care necesită personal și training. Este eficientă în majoritatea situațiilor de ARDS sever în care situații ameliorează oxigenarea prin recrutarea/ventilarea ariilor pulmonare dorsale anterior declive care sunt colabate, sau sunt ocupate de exudat inflamator, corectează hiperinflația ariilor ventrale și ameliorează raportul ventilație perfuzie [27].

Scăderea consumului de O_2

Dacă măsurile anterioare vizau ameliorarea oxigenării și implicit a livrării de O_2, pentru ameliorarea echilibrului cerere-ofertă de O_2 este necesară simultan și reducerea consumului de O_2. Astfel, se vor combate febra cu antipiretice, convulsiile și frisonul, anxietatea și durerea cu sedative și respectiv analgetice (atenție însă la riscul depresiei respiratorii) și utilizarea excesivă a mușchilor respiratori/asincronia cu ventilatorul (sedare profundă și curarizare la nevoie) [18].

Managementul lichidelor/regimul lichidian

După cum am arătat anterior, ARDS este consecința la nivel pulmonar a răspunsului inflamator la o afecțiune. Circulația și cantonarea mediatorilor inflamatori la nivel pulmonar se traduce prin creșterea permeabilității membranei alveolo-capilare, care duce la tranvazarea lichidelor – transudat și exudat – în spațiul alveolar. Circulația lichidelor către acesta din urmă se va face pe baza presiunii hidrostatice (cea coloidosmotică fiind egală în condițiile leziunilor membranei alveolo-capilare). Prin urmare regimul lichidian va trebui să fie cel puțin conservator, dacă nu chiar restrictiv pentru a evita agravarea edemului pulmonar [18]. Chiar dacă nu s-a dovedit încă în studii largi că acest regim ameliorează supraviețuirea, restricția de lichide scurtează însă durata ventilației [28]. Pe de altă parte trebuie însă cunoscut faptul că restricția de lichide poate crește incidența AKI,

poate determina instabilitate hemodinamică sau agrava disfuncțiile cognitive.

Corticosteroizii

Se vor administra în fazele precoce (de regulă primele 10 zile de la debutul afecțiunii) ale ARDS moderat/sever. Nu se vor administra corticosterozi în fazele tardive și în ARDS din afecțiunile virale (de ex gripă). Excepție face ARDS din Covid-19 unde corticosterozii sunt indicați din fazele precoce ale bolii. Substanțele indicate sunt dexametazona (20 și apoi 10 mg/24h) sau metilprednisolonul (1mg/kg/24h cu reducere treptată) [18,29,30]. Studii sunt încă în desfășurare pentru a stabili impactul exact al corticosteroizilor la pacienții cu ARDS, alături de celelalte intervenții terapeutice.

Oxidul nitric

Nu este un tratament de rutină, deoarece, deși în unele cazuri a ameliorat oxigenarea, nu a redus mortalitatea și morbiditatea [18]. Se pare că răspunsul la oxid nitric este mai probabil la pacienții cu rezistențe vasculare crescute și răspuns la ventilația cu PEEP [18]. Poate determina afectare renală.

Oxigenarea prin mebrană extracorporeală ECMO/ECCOR

Se aplică în ARDS sever care nu răspunde la nici una dintre metodele de tratament arătate anterior. Conform unor studii, utilizarea ECMO în cazurile de ARDS sever a ameliorat mortalitatea la 90 de zile; alte studii nu au arătat diferențe și recomandă ECMO doar ca terapie de rezervă [31,32]. Poate fi urmată de complicații, motiv pentru care se practică în centre specializate unde există dotarea și experiența necesare.

Alte metode/tratamente suportive

Sedarea este necesară în cazul pacienților cu ARDS pentru tolerarea în primul rând a ventilației mecanice și uneori chiar a celei non-invazive. În cazul ventilației mecanice, sedarea va avea profunzimea necesară pentru asigurarea ventilației mecanice și eliminarea asincroniei și se va evalua cu ajutorul scalelor de sedare (RASS, OAAS, Ramsey, etc.). Pentru asigurarea sedării cele mai utilizate substanțe sunt propofolul, benzodiazepinele, dexmedetomidina, opioidele și adjuvantele (de ex. clonidina, etc.). Aceste substanțe se vor administra cel mai frecvent continuu (cu ajutorul seringilor automate). În cazuri severe, selectate când chiar o sedare profundă nu asigură o ventilație mecanică eficientă, pacientul va fi curarizat cu ajutorul relaxantelor musculare. Toate aceste manopere se practică în secția de TI. Trebuie menționat că sedarea prelungită este urmată de o serie de efecte secundare, motiv pentru care sunt recomandate reducerea pe cât posibil a duratei sedării, rotația sedativelor (în cazul sedării de lungă durată) și ferestrele zilnice de sedare, care să permită evaluarea stării pacientului.

Nutriția. Pacienții cu ARDS au o stare catabolică intensă (status inflamator crescut, etc.) motiv pentru care suportul nutrițional este esențial pentru a diminua răspunsul catabolic la stres, procesele oxidative, dar și pentru asigurarea unui răspuns imun și a unui status nutrițional adecvate. Pe cât posibil se va prefera calea enterală (sonde nasogastrice, nasojejunale, etc.) și doar în cazul în care aceasta este afectată sau nu permite asigurarea necesarului nutrițional, se va adăuga calea parenterală. Principiile și modul de calcul al necesarului nutrițional al unui astfel de pacient fac obiectul unui capitol separat și sunt, de obicei, apanajul specialității ATI.

Controlul infecțiilor (pneumonia de ventilator-VAP) se impune în special în cazul pacienților ventilați mecanic prelungit, atunci când există riscul apariției pneumoniei de ventilator. Acest risc este crescut având în vedere că există un răspuns imun perturbat la pacientul critic, adesea cu imunosupresie, există un acces direct la calea aeriană prin sonda de intubație prin intermediul căreia se aspiră secrețiile traheale ale pacientului, iar pacientul are concomitent o afecțiune care a produs ARDS și care poate favoriza apariția infecțiilor. Incidența VAP depinde de mulți factori și este diferit raportată în literatură, fiind cuprinsă în general între 10-30%, dar sunt studii care raportează această incidență de până la 60% [18,33-35]. Există ghiduri de profilaxie și tratament al VAP care fac obiectul unor capitole separate.

Profilaxia trombozelor venoase profunde și a ulcerelor gastrice de stres trebuie avute în vedere în planul de tratament, luând în considerare imobilizarea prelungită a pacientului și răspunsul modificat la stres al acestor pacienți.

Kinetoterapia/recuperarea fizică sunt absolut necesare și se vor practica de către personal dedicat în secțiile de TI (kinetoterapeuți) atât în cursul perioadei de ventilație mecanică, cât și după sevrajul de ventilator.

În concluzie pacientul cu ARDS este o provocare medicală interdisciplinară, al cărui management în cazurile medii/severe se face într-o secție de TI. ARDS este o afecțiune care este determinată de o suferință/ condiție patologică la nivel pulmonar sau la distanță.

ARDS poate să apară ca unică afectare de organ, dar, cel mai adesea, se poate însoți de insuficiențe pluriorganice la un pacient critic. Evoluția acestei afecțiuni se face adesea cu recuperare intergrală, dar sunt și situații în care recuperarea se face cu sechele în primul rând pulmonare, dar și la nivelul altor aparate și sisteme.

BIBLIOGRAFIE

1. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012 Jun 20;307(23):2526-33
2. Diamond M, Peniston Feliciano H, Sanghavi D, Mahapatra S. Acute respiratory distress syndrome. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2020. available at: www.ncbi.nlm.nih.gov› books
3. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment. JAMA. 2018 Feb 20;319(7):698-710
4. Etiology of acute respiratory distress syndrome. UpToDate. available at: www.uptodate.com
5. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. JAMA. 2016;315(8):788-800
6. Marshall RP, Webb S, Bellingan GJ, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(5):646
7. Siegel MD, Parsons PE, Finley G. Acute respiratory distress syndrome: Epidemiology, pathophysiology, pathology, and etiology in adults (updated 2020). available at: www.uptodate.com
8. Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. Annu Rev Pathol. 2011;6:147-163
9. Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. Semin Respir Crit Care Med. 2019;40(1):31-39
10. Gao L, Barnes KC. Recent advances in genetic predisposition to clinical acute lung injury. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology 2009;296:L713-25
11. Christie JD, Wurfel MM, Feng R, et al. Genome wide association identifies PPFIA1 as a candidate gene for acute lung injury risk following major trauma. PLoS One 2012;7:e28268.
12. Siegel MD, Parsons PE, Finley G. Acute respiratory distress syndrome: Clinical features, diagnosis, and complications in adults (updated 2020). available at: www.uptodate.com
13. Chiumello D, Umbrello M, Sferrazza Papa GF, et al. Global and Regional Diagnostic Accuracy of Lung Ultrasound Compared to CT in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit Care Med 2019; 47:1599
14. Hughes KT, Beasley MB. Pulmonary Manifestations of Acute Lung Injury: More Than Just Diffuse Alveolar Damage. Arch Pathol Lab Med 2017; 141:916
15. Tomashefski JF Jr. Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. Clin Chest Med 1990; 11:593
16. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187:761
17. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. BMJ Open Respiratory Research 2019;6:e000420. doi: 10.1136/bmjresp-2019-000420
18. Siegel MD, Siemieniuk R. Acute respiratory distress syndrome: Supportive care and oxygenation in adults (updated dec 2020). available at: www.uptodate.com
19. Messika J, Ben Ahmed K, Gaudry S, et al. Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy in subjects with ARDS: A 1-year observational study. Respir Care 2015; 60:162
20. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. N Engl J Med 2015; 372:2185
21. Ou X, Hua Y, Liu J, et al. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. CMAJ 2017; 189:E260
22. Lodeserto F. High Flow Nasal Cannula (HFNC) – Part 1: How It Works, REBEL EM blog, August 20, 2018. Available at: https://rebelem.com/high-flow-nasal-cannula-hfnc-part-1-how-it-works/
23. Hernández, G., Roca, O. & Colinas, L. High-flow nasal cannula support therapy: new insights and improving performance. Crit Care 2017;21, 62
24. Panadero C, Abad-Fernández A, Rio-Ramirez MT, et al. High-flow nasal cannula for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) due to COVID-19. Multidiscip Respir Med. 2020;15(1):693
25. Hyzy RC, McSparron JI. Noninvasive ventilation in adults with acute respiratory failure: Benefits and contraindications. UptoDate. available at: www.uptodate.com
26. Tucci MR, Costa EL, Nakamura MA, Morais CC. Noninvasive ventilation for acute respiratory distress syndrome: the importance of ventilator settings. *J Thorac Dis*. 2016;8(9):E982-E986
27. Malhotra A, Kacmarek RM. Prone ventilation for adult patients with acute respiratory distress syndrome. UptoDate. available at: www.uptodate.com
28. Silversides JA, Fitzgerald E, Manickavasagam US, et al. Deresuscitation of patients with iatrogenic fluid overload is associated with reduced mortality in critical illness. Crit Care Med 2018; 46:1600
29. Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. Chest 2007; 131:954
30. Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2020; 8:267
31. Combes A, Peek GJ, Hajage D, et al. ECMO for severe ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis. Intensive Care Med. 2020;46(11):2048-2057
32. Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2018 May 24;378(21):1965-1975.
33. Delclaux C, Roupie E, Blot F, et al. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:1092
34. Zampieri FG, Póvoa P, Salluh JI, et al. Lower respiratory tract infection and short-term outcome in patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. J Intensive Care Med 2020; 35:588
35. Forel JM, Voillet F, Pulina D, et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care*. 2012;16(2):R65

19

TULBURĂRILE RESPIRATORII ÎN TIMPUL SOMNULUI

Doina Adina Todea

Medicina Somnului (Somnologia) este o specialitate medicală sau subspecialitate care se ocupă cu diagnosticul tulburărilor de somn și a patologiei aferente și terapia acestora. Începând cu prima jumătate a secolului XX, studiile au furnizat tot mai multe date și au răspuns la numeroase întrebări în ceea ce privește ciclul somn-veghe. Acest domeniu a evoluat rapid, devenind astfel o subspecialitate medicală recunoscută în unele țări. Somnologia dentară de asemenea este în dezvoltare și este certificată în unele regiuni. În Statele Unite ale Americii, programele de training durează minim 12 luni, iar absolvenții sunt diferiți de medicul curant (somnologul se ocupă doar cu patologie de somn). În alte țări, specialiștii în somnologie pot deveni și medicii curanți care manageriază acești pacienți.

Prima clinică de somnologie a fost înființată în anul 1970 de către medici și tehnicieni specializați; studiul de somn, diagnosticul și terapia sindromului de apnee în somn au fost primele domenii de care aceștia s-au ocupat. În anul 1999, practic, orice medic American, fără specializare în Somnologie, avea dreptul să deschidă un laborator specializat în somnologie.

Somnul fiziologic și **stadiile somnului**. Conform Dicționarului explicativ al limbii romane (DEX 2009), prin „somn" se înțelege o „stare fiziologică normală și periodică de repaus a ființelor, necesară redresării forțelor, caracterizată prin încetarea totală sau parțială a funcționării conștiinței, prin relaxare musculară, prin încetinirea circulației, a respirației și prin vise; starea celui care „doarme". Din punct de vedere medical, dacă în trecut se discuta despre somn ca un fenomen prin care corpul și creierul treceau într-o stare de inactivitate, actualmente s-a demonstrat că această stare este de fapt una activă și extrem de complexă, altfel încât, somnul este o stare cu lipsă a conștienței în care creierul este relativ mai sensibil la stimulii interni decât la cei externi [2].

Durata somnului se reduce odată cu vârsta, dar există o mare variabilitate interindividuală. La nounăscut, somnul însumează 18-20 ore fără nici o legătură directă cu ciclul zi-noapte, la copii și adolescenți numărul orelor de somn scade treptat până la 9 ore, pentru ca la adult să se stabilizeze în jurul la 8 ore, pe seama somnului predominant nocturn.

Concomitent, durata stării de veghe crește progresiv până la 15-17 ore. Somnul restaurativ nocturn

de 6-7 ore este întregit în unele cazuri de 1-2 ore de somn după masa de prânz. La vârstnici perioada de somn se reduce în majoritatea cazurilor, însumând în total aproximativ 5-6 ore din cele 24 ale nictemerului. Somnul ocupă o treime din viață. La 60 ani am dormit deja 20 ani, dintre care 5 ani i-am petrecut visând [2,3].

Stadiile somnului fiziologic. Înregistrările polisomnografice (PSG) oferă informații valoroase asupra manifestărilor electrice de la nivelul scoarței cerebrale (EEG/electroencefalograma), musculaturii scheletice (EMG/electromigrama), globilor oculari (EOG/electrooculograma) precum și asupra respirației. EEG aduce informații utile asupra manifestărilor electrice cerebrale normale sau patologice generate de fenomenele electrochimice de sincronizare sau desincronizare neuronală corticală. Amplitudinea și frecvența acestora diferă substanțial în condiții normale de somn sau veghe, astfel încât, în practica medicală, EEG este modalitatea tehnică utilizată în aprecierea stadiilor somnului.

Identificarea stadiilor somnului se realizează pe baza înregistrării frecvenței și amplitudinii undelor EEG, corelate cu modificările EMG și EOG [4].

Somnul cu unde lente NREM, denumit și sincronizat, se instalează treptat și cuprinde trei stadii de profunzime progresivă (N1, N2, N3), iar stadiul REM (Rapid Eye Movements) este acea fază a somnului în care apar visele, fiind numit somn activ (în trecut denumit paradoxal), datorită discrepanței dintre creșterea activității cerebrale, a mișcărilor oculare și a frecvenței respiratorii, pe de o parte, cu scăderea activității musculare a întregului organism, pe de altă parte.

Somnul începe cu stadiul 1, progresând spre stadiile 2, 3, apoi instalându-se faza REM. Odată cu terminarea somnului REM, organismul reintră de cele mai multe ori în stadiul 2, toate aceste etape repetându-se ciclic, de 4-5 ori pe noapte, fiecare ciclu având o durată de aproximativ 90-110 minute. Durata somnului REM variază în funcție de ciclul somnului, de la câteva minute în primul ciclu de somn, crescând treptat și devenind tot mai lungă cu fiecare ciclu, putând dura până la o oră spre sfârșitul somnului.

În perioada celor 6-8 ore de somn în timpul unei nopți, somnul REM cu vise, paradoxal, reprezintă aproximativ 20-25%, iar cel NREM cu unde lente ocupă 75-80% din întreaga durată a somnului.

Clasificarea Internațională a Tulburărilor în Timpul Somnului Ediția a III (International Classification of Sleep Disorders III, ICSD-3, 2014 [5]. cuprinde 6 mari diviziuni clinice:

1. Insomnia
2. Tulburările respiratorii în timpul somnului
3. Hipersomnia de origine centrala
4. Tulburări circadiene ale somnului
5. Parasomnii
6. Tulburările de mișcare în timpul somnului/ Sindromul picioarelor neliniștite/Mișcări periodice ale membrelor în timpul somnului.

În cadrul acestei clasificări, punctul 2: Tulburările respiratorii în timpul somnului cuprind:

- Sindromul de apnee de tip obstructiv/SASO (adult, pediatric)
- Sindroamul de apnee de tip central (SASC) cu Apnee centrală primară (idiopatică) și secundară: Apneea centrală cu respiratia Cheyne-Stokes, Apneea centrală datorată respirației periodice aparută la altitudine mare, Apneea centrală dependentă de consumul unor medicamente sau substanțe/droguri, etc.
- Sindroamele de hipoventilație (Sindromul obezitate-hipoventilație, hipoventilația alveolară centrală idiopatică, sindromul congenital central de hipoventilație alveolară, etc.)
- Alte tulburări respiratorii în timpul somnului/ Simptome izolate (sforaitul); Tulburări de hipoxemie în timpul somnului.

Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv (SASO) este cea mai frecventă entitate în cadrul acestor tulburări respiratorii nocturne.

Definiții: Este un sindrom clinic manifestat prin episoade recurente de colaps al căilor aeriene reaspiratorii superioare (CARS) ce determină reducerea parțială/hipopnee sau oprirea completă/apnee a fluxului aerian la nivel oro-nazal, cu o durată de cel puțin 10 secunde, însoțită de o scădere a saturației de oxigen > 3%, evenimente ce apar mai frecvent de 5/ora de somn și sunt însoțite de microtreziri. Aceste evenimente evoluează cu simptomatologie

specifică, cuantificată prin fragmentarea somnului, somnolență diurnă excesivă, precum și cu afectarea activității sistemului nervos vegetativ simpatic care determină:

- creșterea efortului respirator,
- creșterea frecvenței cardiace
- creșteri ale presiunii arteriale sistemice și pulmonare
- desaturări intermitente/reducerea saturației arteriale a oxigenului.

În practica clinică, interpretarea/validarea corectă a unui traseu poligrafic, necesită cunoașterea și **definirea evenimentelor respiratorii**, care s-a modificat în timp, astfel că actualmente sunt acceptate și recomandate, cele oferite de American Academy of Sleep Medicine/AASM.

Definirea hipopneei (fig. 19.1) respectă criteriile mai recente AASM [6], pentru validare fiind necesare următoarele criterii:

- reducerea fluxului oronazal cu mai mult ≥ 30%, comparativ cu traseul anterior evenimentului utilizând un senzor nazal pentru înregistrarea fluxului aerian
- scăderea fluxului oronazal cu mai mult ≥ 30% față de traseul anterior cu o durată de cel puțin 10s
- desaturarea/ scăderea SaO_2 ≥ 3% comparativ cu traseul anterior evenimentului, sau în lipsa desaturării, evenimentul este asociat cu o microtrezire.

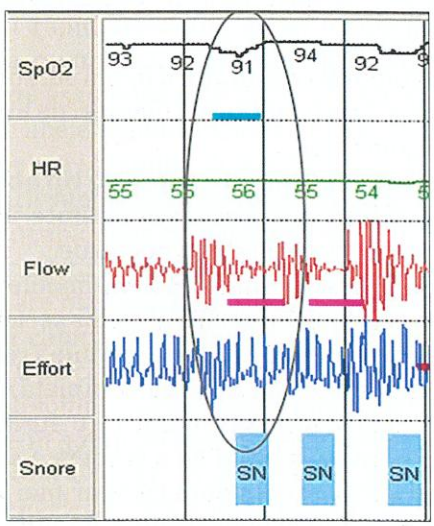


Fig.19.1. Hipopnee (colecția personală)

Microtrezirea este reacția de trezire recunoscută pe electroencefalogramă care apare în urma unui eveniment respirator. Microtrezirea legată de efortul respirator (RERAs – respiratory effort related arousals) se caracterizează prin apariția unei microtreziri ca urmare a unui episod de sforăit zgomotos, fără hipoxemie sau de o reducere decelabilă a fluxului aerian oronazal. Acesta este și el un parametru important, deoarece prin înlăturarea evenimentelor de acest tip se ameliorează simptomatologia clinică.

Includerea sau nu a microtrezirii ca parte a definiției hipopneei rămâne controversată, astfel, susținătorii subliniază că fragmentarea somnului neînsoțită de o desaturare a oxigenului arterial poate fi asociată cu simptome, de exemplu, somnolență diurnă excesivă, iar tratamentul cu presiune pozitivă continuă (continuous positive airway pressure-CPAP) poate ameliora simptomele și somnolența obiectivă [6].

Apneea la adulți implică un eveniment respirator dacă sunt îndeplinite ambele criterii:

- există o scădere a fluxului oronazal ≥ 90% din valoarea inițială a evenimentului, comparativ cu traseul anterior evenimentului, folosind un senzor oronazal pentru înregistrarea fluxului aerian
- reducerea fluxului oronazal cu mai mult ≥ 90% pentru o durată de cel putin ≥ 10 secunde [6]

În general, apneea se definește ca absența fluxului oronazal pe o durată ≥ 10 secunde și poate fi (fig. 19.2 a,b,c,d):

a) ***Obstructivă*** (fig. 19.2a) se caracterizează prin absența fluxului aerian oronazal cu persistența mișcărilor respiratorii toraco-abdominale, adică se asociază cu efort respirator prezent, continuu pe întreaga perioadă de absență a fluxului aerian oronazal.

SASO este definit printr-un **indice de apnee/ hipopnee IAH** ce reprezintă numărul de apnei și hipopnei înregistrate într-o oră de somn, iar **severitatea** sindromului de apnee se bazează pe frecvența apariției episoadelor de apnee/ hipopnee pe ora de somn. Prin consens s-au stabilit gradele de severitate:

- UȘOR cu IAH între 5-14 evenimente/ora de somn

• MODERAT cu IAH între 15-29 evenimente/ora de somn

• SEVER cu IAH peste 30 de evenimente/ora de somn [7].

b) ***Centrală*** (fig. 19.2b) reprezintă absența fluxului aerian oronazal însoțită de absența mișcărilor respiratorii toraco-abdominale, adică se asociază cu absența efortului respirator pe întreaga perioadă de absență a fluxului aerian oronazal.

În comparație cu apneile obstructive, cele de origine centrală apar cu o frecventă mult mai redusă, sunt prezente mai ales în somnul cu unde lente nonREM și sunt datorate lipsei de transmitere de la nivel cerebral a unor semnale spre centrul respirator. Apneile centrale apar atât la vârstnici, adeseori asociate cu insuficiența cardiacă, fiind implicate uneori în episoadele de aritmie cardiacă severă survenite în timpul somnului.

Respirația Cheyne-Stokes/RCS (fig. 19.2c), reprezintă un model ventilator crescător – descrescător (patern ciclic de tip crescendo-descrescendo al ventilației însoțite sau nu de apnee de tip central), fiind prezentă cel mai adesea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, dar și la cei cu afecțiuni neurologice cerebrovasculare, accidente vasculare cerebrale.

Prezintă IAH centrale ≥ 5/ora de somn la adulți asociată cu simptome specific și coexistă cu apnei/hipopnei centrale/mixte, din care peste 50% sunt evenimente centrale. Rezultă astfel, un pattern ventilator crescendo-descrescendo ± apnei centrale.

Scorarea evenimentelor de tip respirație Cheyne-Stokes în cazul adulților – Un eveniment de tip Respirație Cheyne-Sokes se scorează dacă ambele criterii enunțate mai jos sunt îndeplinite:

• Există 3 evenimente succesive de apnee și/sau hipopnee de tip central, intercalate de o modificare a amplitudinii fluxului respirator de tip crescendo-decrescendo cu o durată a ciclului de cel puțin 40 de secunde (în mod tipic 45-90 secunde)

• Există cel puțin 5 evenimente de apnee și/sau hipopnee de tip central/ora de somn asociate cu un pattern respirator de tip crescendo-decrescendo, înregistrate de-a lungul a minim 2 ore de monitorizare.

Notă: Durata evenimentelor de tip RCS (în valoare absolută sau ca procentaj raportat la durata totală a somnului) sau numărul acestor evenimente necesită a fi menționată în raportul de diagnostic. Se notează o prevalenta a apneilor centrale de 10% din timpul de inregistrare a unui pacient [6].

În ceea ce privește numărul de respirații Cheyne-Stockes pe care le are un pacient pentru a fi cert diagnosticat cu această patologie, datele sunt încă controversate. Mai mult, unii subiecți prezintă o tranziție de la evenimente de tip obstructiv la cele de tip central în timpul aceleiași nopți, modificare asociată cu creșterea presiunii de umplere a ventriculului stâng și cu drive respirator crescut/efort respirator crescut. Pacienții care prezintă deja sindrom de apnee în somn de tip obstructiv și insuficiență cardiacă pot să nu dezvolte evenimente de tip respirație Cheyne Stockes decât spre finalul înregistrării polisomnografice in somnul profund sau în poziția supină.

Apneea complexă reprezintă persistența/aparitia apneilor centrale în timpul terapiei cu presiune pozitivă/CPAP/BiPAP, după remiterea celor obstructive; disparitia acestora determină modificari compatibile cu hiperventilația (prin scăderea $PaCO_2$ datorită terapiei cu presiuni pozitive) cu dezvoltarea reflexului HERING-BREUER, ce previne hiperinflatia pulmonară.

c) ***Mixtă*** (fig. 19.2d) – reprezintă absența fluxului oronazal pe o durată ≥ 10 secunde și se asociază cu lipsa efortului respirator în porțiunea inițială e evenimentului, urmată de reluarea efortului respirator în a doua parte a evenimentului; practic debutează ca o apnee centrală și se încheie ca una obstructivă, formula memotehnică CO (coexistă centrale cu obstructive).

Unii membrii ai grupului de lucru în Bordul American al academiei de medicina a somnului/American Academy of Sleep Medicine (AASM), au considerat, că dacă se utilizează o definiție a hipopneei care include microtrezirea, ar trebui raportat și indicele de desaturare al oxigenului (ODI/ Oxygen Desaturation Index) definit ca numărul de desaturări ale oxigenului arterial ≥ 3% pe ora de somn, ajungandu-se la un consens cu privire la definirea RDI/Respiratory Disturbance Index ca suma intre indicele IAH și RERA (Respiratory Effort Related Arousal) [6].

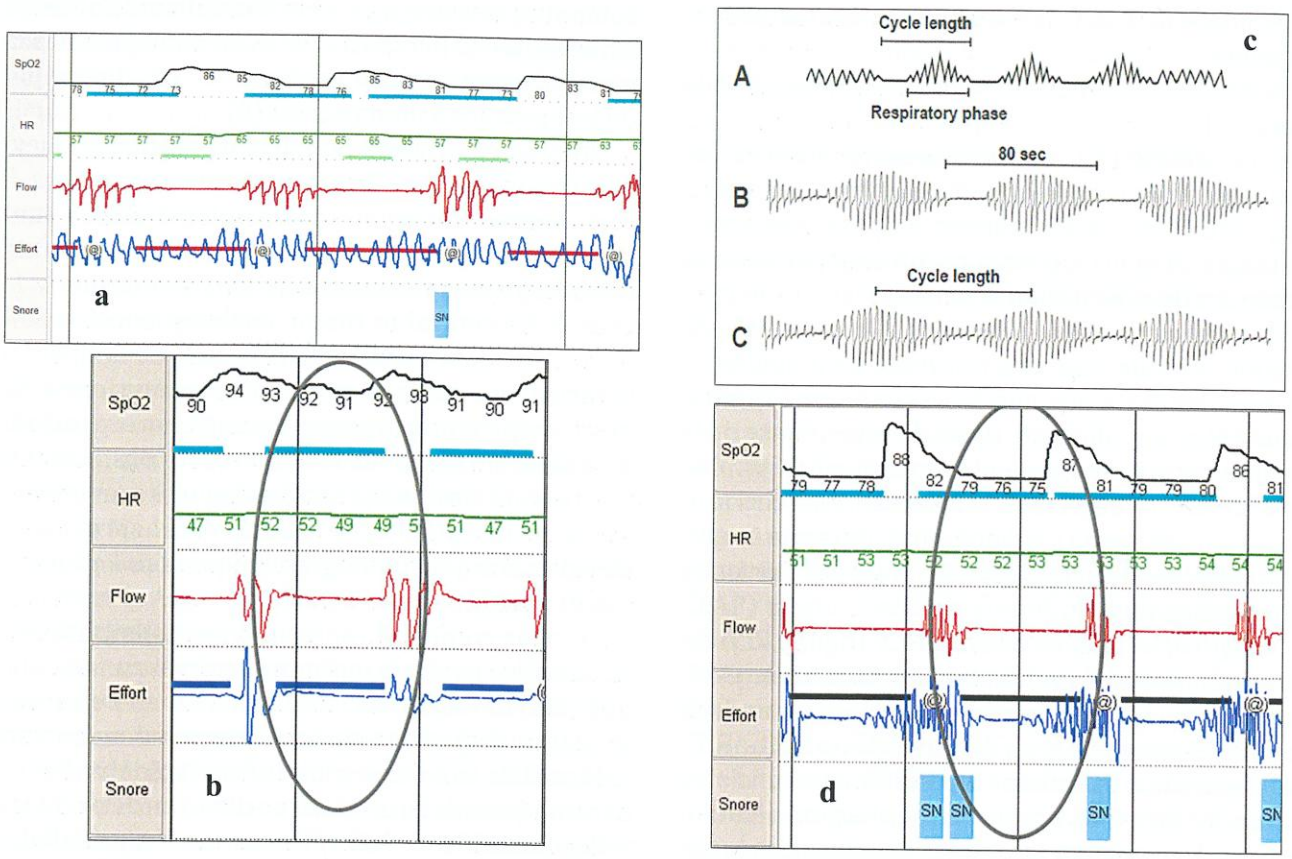


Fig.19.2.a,b,c,d (colectia proprie și bibliografia 6): Evenimentele respiratorii de tip apnee: ***a***. Apnee obstructivă; ***b***. Apnee centrala; ***c***. Respirația Cheyne-Stokes cu apnei centrale; ***d***. Apnee mixtă, SpO_2 – saturația oxigenului; HR (Heart Rate) – frecvența cardiacă; Flow – Fluxul respirator; Efort – efortul toracic; Snore (SN) – sforăit (colecția personală). ***c***. (A) Ilustrare schematică a respirației de tip Cheyne-Stockes (evidențierea fluxului respirator) cu un minim de 3 apnei de tip central (în lipsa efort respirator) separate de un pattern crescendo-descrescendo al respirației; (B) respirație de tip Cheyne-Stockes însoțită de apnei de tip central (evidențierea doar a fluxului respirator) cu o durată a ciclului de 80 de secunde; (C) respirație de tip Cheyne-Stockes însoțită de hipopnei de origine centrală (evidențierea fluxului respirator). Chiar dacă efortul respirator nu e evidențiat, acestea sunt hipopnei de tip central fără evidența limitării fluxului de aer (fără aplatizarea curbei). Având în vedere că este dificil de evidențiat începutul și sfârșitul unei hipopnei, durata unui ciclu respirator se calculează între pick-ul unui eveniment respirator (pickul pantei) și pinck-ul pantei următoare [6]

Regula de scorare RERA pentru adulți implică înregistrarea unor microtreziri însoțită de efort respirator, și un eveniment respirator se definește ca RERA, când există o scădere a fluxului respirator cu o durată de cel puțin 10 secunde, care nu îndeplinește criteriile de apnee/hipopnee și este caracterizată prin creșterea efortului respirator (detectată prin studiu diagnostic sau prin sau dispozitiv cu flux PAP - studiu de titrare), eveniment ce determină apariția unei microtreziri [6]

RDI = IAH + RERA index

Prevalența SASO variază între 3-7% pentru adulții de sex masculin si 2-5% pentru populația adultă de sex feminin, cu creșterea prevalenței, la aproximativ 15-17% sau mai mult, în tările unde obezitatea are un caracter „epidemic", iar la șoferii profesioniști poate ajunge la 25-30%. Datele bazate pe studii epidemiologice, arată că 9-50% bărbați și 4-17% femei prezintă sforăit habitual.

Prevalența este mai mare la pacienții cu obezitate, diabet zaharat tip II și alte afecțiuni cardiovasculare: boli cardiace ischemice, insuficiență cardiacă, aritmii cardiace, accident vascular cerebral, ateroscleroză și infarct miocardic. Cercetările privind prevalența actuală arată că SASO a fost identificată ca fiind a doua cauză de hipertensiune arterială și variază de la 37

la 56%, iar la pacienţii cu hipertensiune rezistentă la tratament a fost estimată la 70-83% din cazuri [8].

Mortalitatea este semnificativ mai frecvent raportată la pacienţii cu sindrom de apnee în somn cu IAH mai mare de 20 de evenimente/ora de somn. S-a constatat o frecvenţă crescută a accidentelor rutiere datorită alterării stării de vigilenţă şi prezenţei simptomatologiei specifice, în special a somnolenţei diurne excesive, responsabilă de adormirea la volan [2,4].

Factorii de risc [8] pentru apneea în somn sunt reprezentaţi de:

a. Sexul – sindromul de apnee este mai frecvent la persoanele de sex masculin, raportul dintre sexe fiind diferit în functie de studii, astfel:

– Young et al sex masculin: sex feminin 1,5:1
– Newman et al sex masculin: sex feminin 2,2:1
– Bixler et al sex masculin: sex feminin 3,3:1

Predispoziţia persoanelor de sex masculin în dezvoltarea acestei patologii este atribuită:

– diferenţelor anatomice şi funcţionale de la nivelul căilor aeriene superioare (hormonii androgeni promovează colapsul CARS),
– particularităţilor anatomice craniofaciale,
– dispoziţiei depozitelor adipoase la nivelul căilor aeriene superioare,
– răspunsului ventilator diferit la microtreziri dintre cele două sexe.

Simptomatologia este de asemenea diferită între sexe: bărbaţii prezintă cu precădere somnolenţă diurnă excesivă, somn neodihnitor, sforăit zgomotos, iar femeile acuză simptome mai puţin caracteristice, atipice: insomnie, depresie, oboseală diurnă, cefalee matinală, afectarea dispoziţiei. Totodată, pot exista diferenţe între sexe şi in ceea ce priveşte severitatea SASO şi caracteristicile acestuia, astfel că femeile dezvoltă mai puţine episoade de apnee şi cu durată mai scurtă comparativ cu bărbaţii.

b. Vârsta – prevalenţa SASO creşte odată cu înaintarea în vârstă, atinge un vârf între 50-59 de ani şi înregistrează un platou după 65 de ani, această constatare explicându-se prin scăderea incidenţei sindromului de apnee în somn de tip obstructiv după vârsta de 65 de ani sau prin creşterea mortalităţii la aceşti pacienţi, ceea ce determină ca prevalenţa să rămână constantă.

Mecanismele responsabile de o creştere a prevalenţei o dată cu înaintarea în vârstă sunt cu precădere asociate cu:

– dimensiunea depozitelor adipoase în zona parafaringiană,
– alungirea vălului palatin,
– modificări ale structurilor care înconjoară faringele

c. Supraponderea şi obezitatea – greutatea corporală este cel mai important factor de risc în dezvoltarea apariţiei sindromului de apnee în somn, o creştere cu 10 % a greutăţii fiind asociată cu o creştere de 6 ori a riscului de a dezvolta episoade de apnee în somn şi o creştere cu 32 % a IAH. Aproximativ 70 % din pacienţii cu SASO, prezintă un indice de masă corporală (IMC) ≥ 40 kg/m^2. În general s-a demonstrat că obezitatea este principala comorbiditate care determină creşterea riscului de apnee în somn, riscul crescând direct proporţional cu valoarea IMC. Pacienţii cu SASO prezintă o îngustare a diametrului CARS, în special în porţiunea proximală din cauza excesului de ţesut adipos. Excesul de ţesut adipos de la nivelul zonei anterolaterale a gâtului până la nivelul căilor aeriene superioare se întâlneşte atât la pacienţii obezi cât şi la cei normoponderali cu SASO. O circumferinţă a gâtului > 43 cm la bărbaţi şi > 41 cm la femei reprezintă un risc semnificativ ridicat pentru apnea nocturnă [2].

Sindromul Pickwick asociază obezitate, somnolenţă diurnă, perioade de apnee în timpul somnului, insuficienţă respiratorie şi insuficienţă cardiacă dreaptă. A fost descris în 1956 de către Burwell, prin similitudine cu personajul Joe din romanul *Documentele secrete ale Clubului Pickwick*, publicată de către Charles Dickens în 1836. Ulterior, in 1976, Guilleminault a identificat şi descris sindromul de apnee în somn de tip obstructiv ca o nouă entitate patologică.

Scăderea în greutate poate determina reducerea severităţii apneei, iar în cazuri selecţionate poate prezenta valoare curativă; pierderea ponderală cu 10% prin dietă sau metode terapeutice chirurgicale, poate fi însoţită de o reducere cu aproximativ 26% a indicelui de apnee/hipopnee.

d. Anomaliile craniofaciale – conformaţia şi anomaliile craniofaciale reprezintă un factor de risc

important pentru dezvoltarea și severitatea SASO. Astfel, anomaliile craniofaciale de tipul retrognație (bărbia situată spre posterior), micrognația sau hipoplazia mandibulară (disproporția craniofacială accentuată cu insuficiența mandibulară /bărbia mică), hipertrofie amigdaliană, macroglosie, anomaliile luetei, deviația de sept, bolta palatină înaltă și îngustă, poziționarea joasă a osului hioid, polipii nazali, se asociază frecvent cu severitatea SASO.

Există și unele sindroame congenitale, Pierre – Rubin sau sindromul Down, care evoluează cu un aspect facial caracteristic cu aplatizarea masivului facial; aceste modificări esențiale ale suportului cranio-facial/îngustarea orofaringelui, cu sau fără dispoziția țesutului adipos în jurul gâtului, sunt responsabile de apariția episoadelor de apnee obstructivă nocturnă [2].

e. Etnia – rasa afro-americană este considerată un factor de risc independent în dezvoltarea SASO sever cu un IAH mai mare de 30, la fel ca sexul, vârsta înaintată, indicele de masă corporală (IMC). Riscul relativ de a dezvolta tulburări respiratorii în timpul somnului la această populație este de 2,5 de ori mai mare în comparație cu populația caucaziană.

La această rasă, sindromul de apnee se dezvoltă la vârste mai tinere, cu forme mai severe de boală, patologia datorându-se modificărilor din sfera ORL cu hipertrofia luetei sau palatului, și macroglosiei.

f. Factorii hormonali reprezintă și ei un factor de risc în dezvoltarea SASO, astfel că pacienții cu acromegalie, hipotiroidism prezintă un risc crescut de a dezvolta această patologie.

În *acromegalie* mecanismele patogenetice majore care stau la baza obstrucției CARS ale acestor pacienți sunt:

- deformarea craniului și a masivului facial caracteristică acromegalilor
- macroglosia, cu îngustarea hipofaringelui
- hipertrofia țesuturilor moi orofaringiene – uvula, vălul palatin, mucoasa buco-faringiană
- îngroșarea mucoasei arborelui traheo-bronșic
- deformarea cutiei toracice
- diminuarea forței musculaturii implicate în actul respirator [7].

Se acordă un rol important modificărilor craniofaciale, a gradului de dolicocefalie, care este direct proporțional cu modificările anatomice mandibulare, retropoziționarea limbii dar și cu gradul obstrucției, iar această observație argumentează prezența obstrucției doar la unii dintre acești pacienți. Importanța modificărilor scheletului facial în determinismul apneei în somn explică, cel puțin în parte, corelația moderată a fenomenelor respiratorii obstructive, cu nivelul de activitate a bolii sau reversibilitatea parțială a apneei sub tratament, la pacienții acromegalici.

La pacienții cu *hipotiroidism* evenimentele respiratorii de tip obstructiv reprezintă o componentă clinică comună, cu expresie clinică direct proporțională cu severitatea afecțiunii. Studiile care au inclus acești pacienți, arată că între 1.6-11% (în medie între 2-3%) dintre pacienții cu hipotiroidism asociază concomitent SASO [7].

La pacienții cu hipotiroidism între mecanismele esentiale implicate in obstrucția căilor aeriene superioare enumerăm:

- reducerea ratei metabolismului bazal
- fenomene mecanice, prin obstrucția căilor aeriene superioare (limbă, faringe, laringe, trahee) urmare a infiltrării mucoasei respiratorii cu mucopolizaharide și a retenției hidrice consecutive
- un rol aparte revine hipertrofiei mușchiului genioglos, de asemenea prin mecanism infiltrativ
- hipotonia musculaturii respiratorii (alterarea relaxării musculare)
- diminuarea răspunsului ventilator la hipoxie
- obezitatea asociată.

Climacteriul (menopauza) la femei reprezintă un predictor important pentru dezvoltarea apneei, riscul de a dezvolta SASO (considerat ca IA/H > 5 evenimente/ ora de somn) crește la menopauză de 4 x comparativ cu perioada premenopauză. În decadele 6-7 de viață, 4-22% dintre femei pot dezvolta apnee în somn. Substituția hormonală postmenopauză determină reducerea prevalenței bolii.

Factorii patogenetici implicați în dezvoltarea SASO la femeile în climacteriu sunt:

- declinul steroizilor sexuali – estrogeni și progesteron (cu efect „protector")

– redistribuirea centripetă a adipozității, îndeosebi depunerea la nivelul regiunii cervicale

– desincronizarea activității mușchilor inspiratori și a mușchilor dilatatori ai faringelui prin deficitul hormonal

– alterarea unor neurotransmițători cu efect reglator al somnului, consecința insuficienței hormonale [7].

Sindromul ovarelor polichistice (PCOS – Polycystic Ovary Syndrome) reprezintă cea mai frecventă tulburare endocrină la femeia aflată la vârsta fertilă (5-10% dintre femei) și asociază hiperandrogenie cu oligoanovulație cronică și infertilitate. Acest sindrom se caracterizează prin tulburări metabolice particulare ca obezitatea (prezentă în peste 50% dintre femeile cu PCOS) și insulinorezistența, un atribut întâlnit îndeosebi la femeile obeze, și nu numai.

Datele din literatură demonstrează o prevalență crescută a apneei/hipopneei cu caracter obstructiv la femeile cu PCOS versus cele fără PCOS independent de obezitate, iar studiile clinice care au evaluat sistematic tulburările de somn la pacientele cu PCOS menționează o prevalență a acestuia între 44-92% în acest grup.

Sindromul Prader-Willi, o eredopatie rar întâlnită, multisistemică, ce reprezintă cea mai frecventă formă de obezitate sindromică, poate fi responsabil de sindromul de apnee, manifestată prin hipersomnolență în timpul zilei.

g. Fumatul și consumul de alcool – Fumatul este cunoscut a avea un efect proinflamator și citotoxic asupra căilor aeriene, fiind răspunzător de alterarea proprietăților mecanice și funcționale ale fibrelor nervoase care inervează musculatura căilor aeriene superioare, ce determină creșterea gradului de colaps al căilor aeriene în timpul somnului [7].

Consumul de alcool înaintea somnului, prin reducerea activității muschiului genioglos (dilatator major al căilor aeriene respiratorii superioare), induce dezvoltarea episoadelor de apnee, crește durata acestora, cu accentuarea desaturările nocturne [8].

h. Factorii genetici – agregarea familială a SASO a fost recunoscută pentru prima dată în 1970 în rândul unei familii cu mai mulți membrii afectați de această patologie. Numeroase studii clinice indică faptul că rudele de gradul I sunt expuse riscului de a dezvolta SASO, iar acest risc crește proporțional cu numărul membrilor afectați de aceasta în interiorul aceleiași familii [8].

În concluzie, acești factori de risc pot acționa, fie solitari, fie simultan, având ca rezultat inițierea și propagarea episoadelor de apnee de-a lungul vieții pacientului, necesitând un diagnostic de acuratețe cât mai precoce și o conduită terapeutică de specialitate.

Fiziopatogeneza sindromului de apnee este complexă, multifactorială și incomplet elucidată [2,4,8]. Modificările anatomice ale țesutului căilor respiratorii superioare și ale funcției neuromusculare, joacă un rol major în patogeneza SASO. Astfel, sunt identificați diferiți factori fiziopatologici care contribuie la colapsul căilor respiratorii superioare în regiunea orofaringelui și interacțiunea acestora, cu apariția sindromului de apnee în somn:

- modificările în anatomia căilor aeriene respiratorii superioare cu tendință la colaps în timpul somnului, secundară unor malformații maxilo-mandibulare (micrognație, retrognație), hipertrofiei amigdaliene și adenoidiene, modificări ale părților moi faringiene (acromegalie, mixedem), obezitate etc.
- alterarea funcției neuromusculare, cu reducerea marcată a tonusului mușchilor dilatatori ai faringelui și răspuns inadecvat la persistența presiunii negative intratoracice din timpul inspirului, care în condiții normale asigură permeabilitatea căilor aeriene superioare
- tendința la microtreziri ca răspuns la tulburările respiratorii nocturne și un sistem hipersensibil de control al respirației, cu instabilitatea controlului ventilator și a ciclului somn-veghe.

Pe măsură ce pacientul adoarme, la debutul somnului scade efectul protectiv compensator neuromuscular, iar tonusul muscular al nazofaringelui se reduce în timpul somnului, cu colapsul căilor respiratorii. Se instalează apnea, în evoluție cu hipoventilație, urmată de hipoxie și hipercapnie. Aceste episoade sunt însoțite în mod obișnuit de desaturări repetate ale oxihemoglobinei, nivelul de oxigen din organism începe să scadă, iar cel ale dioxidului de carbon să crească, cu creșterea efortului respirator și apariția

de microtreziri ale pacientului, cu scurtă durată, responsabile de restabilirea permeabilității căilor respiratorii. Acestea sunt răspunzătoare de restabilirea activității musculaturii nazo-faringiene, care are ca rezultat deschiderea căilor respiratorii. Hiperventilatia corectivă va determina hipocapnie, cu abolirea driveului respirator, care are ca rezultat reapariția apneei. Aceste episoade ciclice continuă pe tot parcursul nopții cu somn NREM (Non-Rapid eye movement sleep/fără mișcarea rapidă a ochilor) și somn REM (cu mișcarea rapidă a ochilor/ Rapid eye movement sleep) (fig. 19.3).

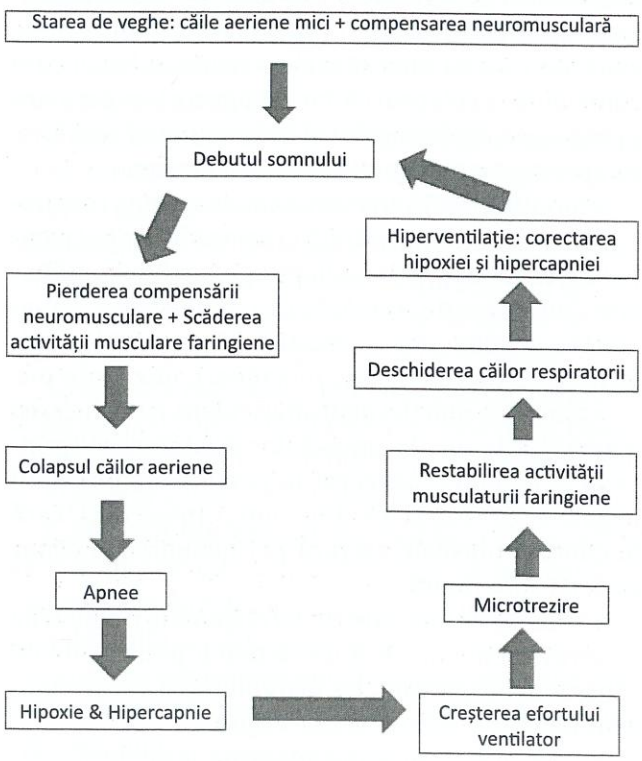


Fig.19.3. Adaptată după Jyothi 2019 [9]

Simptomatologia clinică a sindromului de apnee în somn

Pentru a stabili diagnosticul de apnee în somn este necesară existența unei echipe multidisciplinare, care implică atât medici cu competență în somnologie (pneumolog, neurolog, ORL), cât și medici de familie sau specialiști în nutriție și diabet zaharat, cardiologie, endocrinologie, interne, stomatologie, psihiatrie, ATI etc., iar conduita diagnostică începe cu anamneza.

Datorită consecințelor cardiovasculare, metabolice, neurocognitive, etc, această patologie necesită recunoașterea simptomatologiei clinice, stabilirea diagnosticului și instituirea unui tratament de specialitate cât mai precoce.

Semnele, simptomele și consecințele apneei în somn, sunt rezultatul direct al colapsului repetat al căilor respiratorii superioare pe durata somnului, ducând la reducerea marcată a fluxului de aer (hipopnee) sau absența acestuia (apnee).

Evaluarea clinică detaliată face parte integrantă din procedura de evaluare pentru un pacient suspect de apnee în somn; aspectul tipic (fig. 19.4) de prezentare este un pacient de sex masculin supraponderal/obez, care acuză sforăit intens sonor, „sufocare" în timpul somnului, nicturie, edeme ale membrelor inferioare, cu somnolență diurnă excesivă, disfuncție cognitivă, cu antecedente de apnee obiectivată (de aparținători) în timpul somnului și posibil, consecințe cardiovasculare.

Anamneza pacientului este foarte importantă în suspiciunea acestei patologii și este de preferat să

Fig.19.4. Aspectul sugestiv al pacienților cu SASO

se realizeze în prezența partenerului de viață, care oferă informații importante despre tulburările de somn ale acestuia [2].

Simptomele caracteristice SASO pot fi împărțite în cele care se manifestă pe parcursul zilei, în starea de veghe și cele care apar în timpul somnului, pe parcursul nopții [2,8,10].

Simptomele diurne sunt reprezentate de: somnolența diurnă excesivă, oboseala matinală, dificultăți de concentrare, afectarea memoriei, tulburări de atenție, diminuarea capacității de muncă, adormirea la volan, cefaleea matinală, scăderea apetitului sexual sau instalarea impotenței sexuale, depresie, iritabilitate, amețeli matinale, durerile precordiale, xerostomie dimineața, la trezire.

Dintre simptomele diurne, **somnolența diurnă excesivă (SDE)** frecvent întâlnită, se caracterizează prin tendința crescută și exagerată de a adormi în circumstanțe normale; indivizii cu această caracteristică adorm în situații în care ar trebui să fie în stare de veghe, fiind mai vizibilă când persoana este relaxată, citind sau uitându-se la televizor [2].

În încercarea de a restabili fluxul de aer prin căile respiratorii îngustate în timpul unei apnei obstructive, pacientul depune eforturi respiratorii progresive până când se trezește din somn și își reia respirația normală. Aceste treziri frecvente din somn conduc la fragmentarea somnului cu reducerea duratei somnului profund (REM) și a somnului cu unde lente (Stadiul N3). Simptomele progresează lent și mulți pacienți nu sunt conștienți de această problemă până în momentul în care activitatea și performanțele le sunt afectate sever. Astfel, doar o pătrime din pacienții cu SASO acuză somnolența ca fiind principalul simptom, în timp ce aproximativ 50% acuză lipsa energiei, oboseala și epuizarea ca simptome de bază.

Somnolența diurnă a pacienților obezi cu această patologie se datorează hipoventilației si evenimentelor obstructive nocturne, apnei sau hipopnei, secundare colapsului căilor aeriene superioare. Secundar, apar modificări ale concentrației gazelor sanguine, scăderea PaO_2 cu creșterea $PaCO_2$ însoțite în timp de policitemie, cianoză, hipertrofie ventriculară dreaptă și edeme gambiere bilaterale [4].

Consecințele somnolenței diurne sunt reprezentate de afectarea calității vieții, scăderea performanțelor la locul de muncă uneori cu pierderea acestuia, performanță socială compromisă, depreciere cognitivă, scăderea atenției, lipsa de concentrare, disfuncții familiale, performanță școlară redusă, creșterea riscului de accidente la locul de muncă și de circulație (de până la 2-7 ori).

De cele mai multe ori, pacienții subestimează severitatea somnolenței, punând-o pe seama vieții cotidiene aglomerate și a muncii, astfel că devine importantă recunoașterea acesteia pentru diagnosticul și evaluarea severității afecțiunii respiratorii din timpul somnului. Deși este deosebit de severă în unele cazuri, somnolența diurnă se remite spectaculos după primele nopți de utilizare a tratamentului cu CPAP [4]

Sindromul de oboseală cronică se manifestă prin senzație persistentă de astenie, dificultăți de adaptare și de desfășurare a activităților cotidiene.

Tulburările funcției cognitive se manifestă ca dificultăți de atenție, scăderea memoriei și a performanței profesionale.

Modificările de comportament de tipul iritabilitate, pusee de anxietate, depresii apar în 28-50% din cazuri și se ameliorează prin tratament cu CPAP.

Cefalea matinală, amețelile apar la 50% dintre pacienți datorită perioadelor lungi de hipoxemie, uneori hipercapnie noturnă și creșterii nocturne a presiunii intracraniene și sistemice. Simptom frecvent, cefaleea matinală este prezentă imediat după trezire, „în cască", sâcâitoare, cu durată de 1-2 ore.

Tulburările sexuale de tip hipogonadic, precum scăderea libidoului, impotență/disfuncții erectile, apar la aproximativ 40% din pacienții cu apnee în somn [2,4]

Simptomele nocturne sunt reprezentate de: sforăitul intens, apnea raportată de „partenerul de pat", somnul neodihnitor, fragmentat cu microtreziri, polidipsie nocturnă, coșmaruri, senzație de „sufocare nocturnă", nicturie, enurezis, disfuncție erectilă, transpirații importante, aritmii cardiace și refluxul gastroesofagian.

Simptomatologia nocturnă este mai puțin sesizată de pacient și mult mai bine descrisă de partenerul

de viață al acestuia, 75 % dintre partenerii de viață ai pacienților cu SASO raportând aceste episoade de apnee. Tocmai de aceea este atât de importantă chestionarea acestora. Numeroși pacienți se trezesc gâfâind sau cu senzație de sufocare, dar totuși nu sunt conștienți de tulburările respiratorii de care suferă în timpul somnului.

Contribuția partenerului include frecvent identificarea și descrierea sforăitului, identificarea pauzelor de apnee și/sau o perspectivă diferită asupra simptomelor diurne: somnolența și reducerea performanțelor neurocognitive ale pacientului.

Sforăitul apare datorită vibrației părților moi ale faringelui, edemul acestora și este provocat de îngustarea căilor respiratorii superioare. Este cel mai frecvent simptom al SASO, având o incidență de până la 95% la acești pacienți, însă cu toate acestea, are o valoare predictivă redusă datorită unei prevalențe crescute în rândul populației generale. În ciuda valorii sale predictive reduse, sforăitul este un reper în SASO, iar în absența sa, diagnosticul acestei patologii este puțin probabilă [2]. Devine o problemă de sănătate atunci când este prezent în mai mult de 2 nopți pe săptămână, devine zgomotos, apare în decubit dorsal și lateral și este asociat cu alte simptome ale SASO, precum somnolența diurnă sau tulburările cognitive. Uneori este atât de zgomotos încât deranjează partenerul de pat și chiar pe cei aflați la una sau două camere distanță. Există situații când pacientul își poate auzi sforăitul, dar nu conștientizează intensitatea acestuia.

La majoritatea pacienților, sforăitul apare cu mulți ani înaintea dezvoltării obstrucției, devine un simptom deranjant pentru partener, este agravat de consumul de alcool înainte de culcare sau de creșterea în greutate.

Apneea raportată de partenerul de pat, apare în aproximativ 75% din cazuri și are drept consecință fragmentarea somnului ce devine superficial și neodihnitor, cauzând somnolența diurnă excesivă. În ciuda faptului că apneea observată de „partenerul de pat" este considerată un bun predictor al diagnosticului SASO, nu poate prezice severitatea afecțiunii.

În practica clinică, este important ca apneea observată să fie diferențiată de alte situații patologice ce evoluează cu dificultăți respiratorii nocturne, în special la pacienții cu insuficiența cardiacă congestivă, astmul bronșic sau laringospasm.

Insomnia. Majoritatea pacienților cu apnee prezintă dificultăți în adormire, iar perioadele de latență a somnului înregistrată în mod obiectiv pe durata unei examinări polisomnografice sunt de obicei mai scurte decât la pacienții fără tulburări respiratorii în timpul somnului. Totuși, unii pacienți se plâng de insomnie, care probabil reflectă percepția lor despre trezirile repetate și caracterul somnului agitat, nonrestaurativ.

Nicturia apare în 30% din cazurile pacienților cu apnee, datorată creșterii eliberării factorului natriuretic atrial. Aceasta devine un factor complementar de fragmentare a somnului.

Refluxul gastro-esofagian este frecvent relatat de pacienții cu SASO și apare în special după o cină mai bogată. Efortul respirator intens necesar pentru deschiderea faringelui îngustat, determină creșterea presiunii intraabdominale și accentuarea presiunii negative intratoracice. Această diferență de presiune toraco-abdominală și poziția de decubit favorizează trecerea conținutului gastric în esofag și pacienții relatează pirozis la trezire.

Senzația de uscăciune a gurii și necesitatea de a bea apă (xerostomia și polidipsia) pe timpul nopții apar la aprox. 74% din pacienți și sunt consecința menținerii gurii deschise în timpul somnului. **Bruxismul** este adeseori asociat cu apneea de somn [4].

În general terapia cu presiune pozitivă continuă ameliorează aceste simptome, dovedind astfel o relație de cauzalitate între acestea și SASO.

Datele fizice ale pacientului cu apnee în somn permite evidențierea:

- aspectului general al pacientului care frecvent este obez (50 % din cazuri), tipul android de obezitate – forma de „măr" a corpului (fig. 19.5). Această dispoziție centrală a obezității în care umerii, brațele, gâtul, pieptul și abdomenul superior sunt mărite de volum este caracteristică sexului masculin; un IMC peste 27kg/m^2 se asociază cu o creștere de 20% a riscului de apnee obstructivă în somn.
- circumferința gâtului peste 40 cm se corelează cu un risc crescut de apnee în somn, creșterea acestei

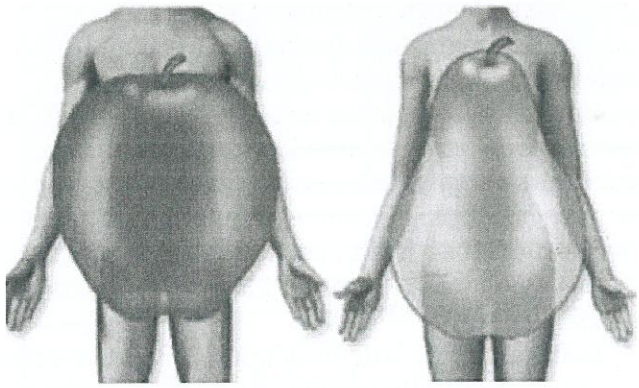


Fig.19.5. Aspectul de „măr" al corpului [11]

valori fiind direct proporţională cu gradul de comprimare al pereţilor laterali ai faringelui de către ţesutul adipos; în general, pacienţii cu o circumferinţă mică a gâtului < 37 cm, prezintă un risc mai redus de dezvoltare a apneilor [8].

Diagnosticul pozitiv de SASO se bazează pe coroborarea datelor clinice, paraclinice prin următoarele etape importante:

- Evaluarea simptomatologiei diurne şi nocturne.
- Evaluarea istoricului clinic, examinarea fizică, interpretarea unor investigaţii paraclinice (TA, ECG, gaze sanguine, examinări radio-imagistice, etc.), înregistrarea comorbidităţilor şi a medicamentaţiei cronice.
- Realizarea testelor specifice, de tipul testelor funcţionale diurne, evaluarea polisomnografică nocturnă.

Criterii de diagnostic pentru apneea obstructivă în somn la adulţi (adaptat din ICSD-3) [5].

(A şi B) sau C îndeplinesc criteriile.

A. Prezenţa unui criteriu sau a mai multora dintre următoarele:

1. Pacientul acuză somnolenţă, somn neodihnitor, oboseală sau simptome de insomnie
2. Pacientul se trezeşte cu conştientizarea apneei/ cu senzaţie de sufocare sau gâfâială
3. Partenerul de pat raportează sforăitul habitual, întreruperile/pauzele respiratorii sau ambele în timpul somnului pacientului
4. Pacientul a fost diagnosticat cu hipertensiune, tulburare de dispoziţie, disfuncţie cognitivă, boală coronariană, accident vascular cerebral, insuficienţă cardiacă congestivă, fibrilaţie atrială sau diabet zaharat de tip 2

B. Polisomnografia (PSG) sau un studiu de somn efectuat în afara centrului de Somnologie (polisomnografie portabila) evidenţiază:

Cinci sau mai multe evenimente respiratorii predominant obstructive (apnei mixte sau obstructive, hipopnee sau microtreziri legate de efortul respirator – RERA) pe ora de somn

Sau

C. PSG demonstrează: 15 sau mai multe evenimente respiratorii predominant obstructive (apnee, hipopnee sau RERA) pe ora de somn

Criterii de diagnostic pentru apneea centrală cu respiraţie Cheyne-Stokes (adaptat din ICSD-3) [5]

(A sau B) + C + D satisfac criteriile

A. Prezenţa uneia sau mai multora dintre următoarele:

1. Somnolenţă diurnă excesivă
2. Dificultăţi de iniţiere sau menţinere a somnului, treziri frecvente sau somn neodihnitor
3. Respiratie dificilă la trezire
4. Sforăit
5. Apnee raportată de aparţinător/partener de pat

B. Prezenţa fibrilaţiei/flutterului atrial, insuficienţei cardiace congestive, tulburărilor neurologice

C. PSG (în timpul diagnosticului sau a titrării cu presiune pozitivă) demonstrează întrunirea tuturor criteriilor:

1. Cinci sau mai multe apnei şi/sau hipopnei centrale pe ora de somn
2. Numărul total de apnei şi/sau hipopnei centrale este > 50% din numărul total de apnei şi hipopnei validate
3. Modelul de ventilaţie îndeplineşte criteriile pentru respiraţia Cheyne-Stokes /Pattern ventilator crescendo-descrescendo +/- apnei centrale

D. Tulburarea nu este explicată printr-o altă tulburare a somnului sau prin consumul de medicamente (de exemplu, opioide) sau abuz de substanţe.

Examinările paraclinice pentru diagnosticul de apnee în somn

În urma relatărilor pacientului şi anturajului acestuia, a examenului fizic şi chestionarului de

somnolență Epworth, se emite suspiciunea diagnosticului de apnee, care necesită a fi confirmată prin **polisomnografie** sau în absența acesteia, prin **poligrafie cardiorespiratorie** realizată în condiții de ambulator.

Diagnosticul SASO se realizează prin poligrafie cardiorespiratorie, care presupune înregistrarea continuă pe durata unei nopți, de obicei la domiciliul pacienților, a unor parametrii: fluxul respirator (oronazal) pe canula nazală, sforăitul, efortul respirator, monitorizarea poziției corpului, determinarea saturației oxigenului din sânge prin pulsoximetrie. Aceasta este o metodă mai puțin costisitoare, care furnizează date utile. Se utilizează poligrafele portabile, cu cel puțin 4 canale, la pacienții cu probabilitate pre-test înaltă de SASO, în special fără comorbidități; cele cu 3 canale nu sunt eficiente pentru diagnostic în majoritatea cazurilor (tabel 19.1). Metoda are o sensibilitate de 78-100% și o specificitate de 67-100 % comparativ cu polisomnografia efectuată în laborator [7].

Avantajele poligrafiei [4] sunt:

- se poate efectua în ambulator, fără a necesita un laborator specializat,
- nu necesită personal de supraveghere nocturnă,
- stresul pacientului este mai redus pentru că nu este echipat cu electrozi de EEG și poate dormi acasă în mediul său familiar,
- este mai puțin costisitoare,
- permite controlul periodic al eficienței tratamentului cu CPAP.

Dezavantajul major al metodei este lipsa EEG și a certitudinii că pacientul doarme în anumite momente ale înregistrării; cu toate acestea, în cazurile severe, cu simptome clinice sugestive sau în cazul pacienților obezi care acuză somnolență diurnă excesivă, poligrafia este o metodă simplă și eficientă de diagnostic.

Standardul de aur în diagnosticul SASO este reprezentat de **polisomnografie** (fig. 19.6), adesea realizată în Laboratorul de Somnologie, monitorizată de un tehnician și care presupune înregistrarea mai multor parametrii:

- electroencefalograma – EEG (3 linii: frontal, temporal și occipital)
- electrooculograma – EOG/2 canale
- electromiograma – EMG/2 canale la bărbie/mentonieră și 2 pentru membrele inferioare
- electrocardiograma – ECG/3 canale
- înregistrarea fluxului respirator (oronazal) pe canulă nazală
- măsurarea efortului toracic și abdominal
- monitorizarea poziției corpului
- monitorizarea sforăitului printr-un microfon laringean

Tabel 19.1. Tipuri de aparatură de monitorizare a somnului, necesară în diagnosticul SASO [după 12]

Tip	Caracteristici	Avantaje	Dezavantaje
1	Polisomnografie (PSG*) completă cu înregistrare nocturnă în laborator și cu supraveghere	Randament mare în diagnostic	Costuri mari și perioade lungi de așteptare
2	Polisomnografie (PSG*) completă cu înregistrare nocturnă în laborator și fără supraveghere	Fezabil, se poate folosi pentru studii în cadrul spitalului	Posibile pierderi – deconectări ale electrozilor /semnalelor, până la 20% dintre înregistrări sunt necorespunzătoare
3	Poligrafie cu 4-8 canale**	Poligrafie respiratorie utilizată în multe centre	Lipsă de standardizare și variabilitate a semnalelor înregistrate
4	Înregistrare în 1-3 canale (pulsoximetrie plus încă 1-2 alte canale)	Folosită ca metodă de screening ieftină pentru SASO sever sau la pacienții obezi	Nu este recomandată de către Academia Americană a Medicinii de Somn/AASM

** canale de EEG (electroencefalografie), EMG (electromiografie) și EOG (electroculografie) plus canale cardiorespiratorii și de monitorizare a poziției corpului, etc.;*
***în mod uzual monitorizarea cardiorespiratorie și canale de poziție ca în cadrul aparatelor de tip 1-2 de mai sus*

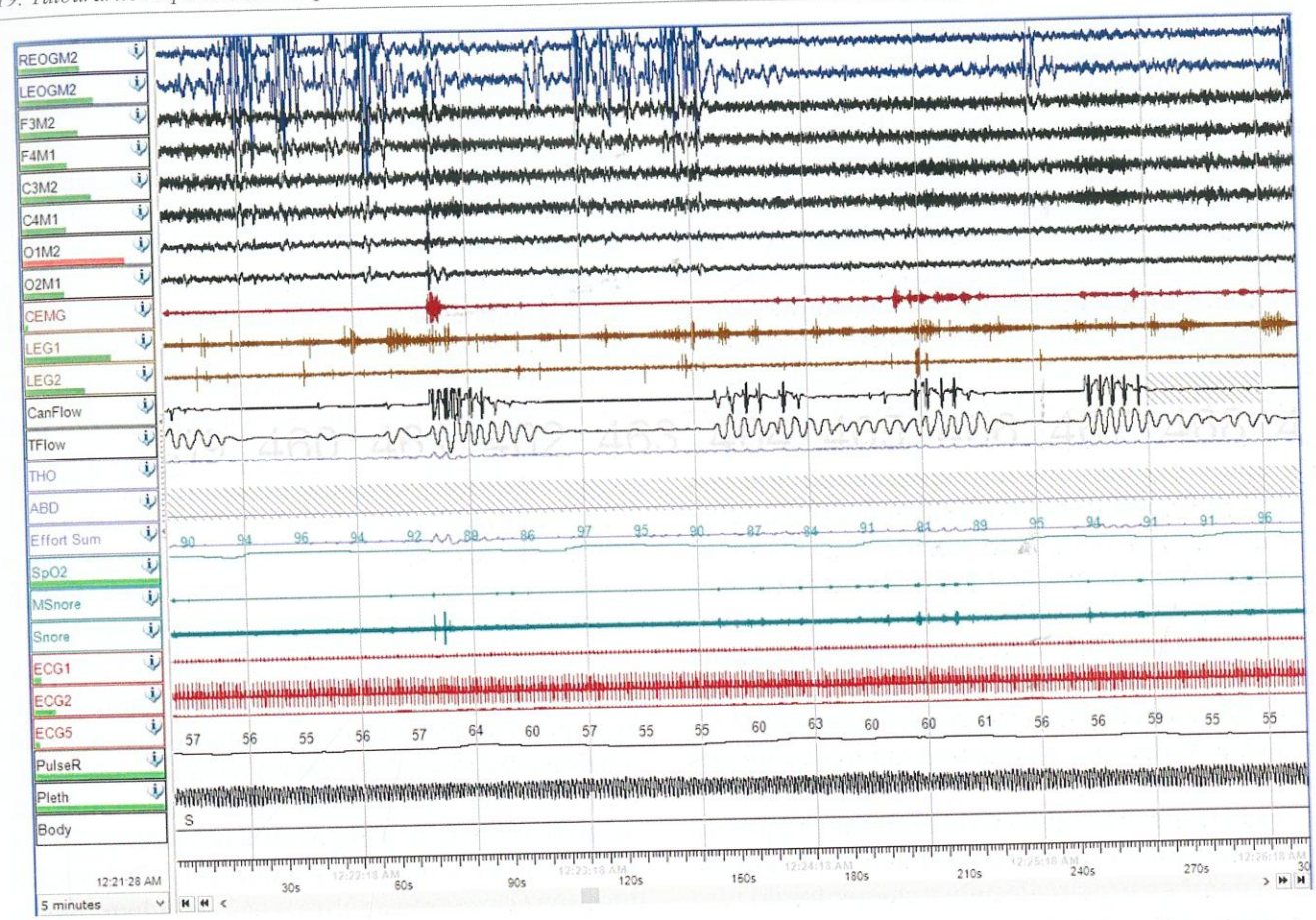


Fig.19.6. Traseu PSG

• determinarea saturației oxigenului în sânge și a pulsului periferic prin pulsoximetrie

• senzorul de lumină pentru a evalua timpul petrecut în pat

Primii trei parametri sunt utili pentru cuantificarea stadiilor somnului, ECG este util pentru evidențierea aritmiilor cardiace, iar ultimii parametrii sunt utili pentru diagnosticul tulburărilor respiratorii în timpul somnului. Din păcate efectuarea polisomnografiei în laboratorul de somn este intens consumatoare de timp și de resurse – umane și materiale. La final, după înregistrarea nocturnă, are loc descărcarea traseului și ulterior scorarea/validarea acestuia care se realizează manual.

Indicațiile polisomnografiei [4] în domeniul Pneumologiei sunt:

• diagnosticul pozitiv al tulburărilor respiratorii în timpul somnului

• diagnosticul diferențial al apneei de somn

• titrarea presiunii pozitive continue nazale

• evaluarea rezultatelor terapeutice.

Alături de **cuantificarea evenimentelor respiratorii din cursul somnului**, pentru stabilirea diagnosticului de SASO este necesară **evaluarea somnolenței diurne** [8,12]. Aceasta se poate realiza:

• prin **metode obiective** reprezentate de efectuarea:

– „Multiple sleep Latency Test" MSLT (testul de latență multiplă a somnului). Dezvoltat de Carskadon și Dement la Stanford în anii 1970, MSLT evaluează în mod obișnuit tendința fiziologică de a adormi

în condiții standardizate în lipsa stimulilor externi perturbanți, zgomot, lumină, într-o serie de 5 episoade de somn programate, a câte 20 minute fiecare, pe parcursul zilei. Reprezintă o măsurarea obiectivă, validată, a tendinței de a adormi. Ținând cont că persoanele în mod fiziologic prezintă o latență a somnului de 10-20 minute, un scor mediu mai mic de 8 minute indică o somnolență importantă. Între 8-10 minute, este zona gri și indică o somnolență neasociată cu o patologie clară, dar care necesită monitorizare. În noaptea precedentă realizării MSLT, pacientului și se efectuează o înregistrare polisomnografică cu scopul de a detecta orice anomalie biologică legată de somn, responsabilă de fragmentarea acestuia. AASM consideră testul MSLT ca fiind standardul de aur în evaluarea obiectivă a somnolenței diurne [8].

– Spre deosebire de MSLT, care evaluează capacitatea unui subiect de a adormi, testul de menținere a stării de veghe MWT („Maintenance of Wakefulness Test"), evaluează capacitatea unui subiect de a rămâne treaz într-o situație calmă, liniștită, nonstimulativă, pentru o perioadă de timp (este opusul MSLT) [8].

• sau prin **scale subiective de somn**. În practica clinică cotidiană acestea sunt utile pentru diagnostic, dar și pentru a urmări efectele tratamentului.

– Cea mai utilizată metodă pentru evaluarea somnolenței diurne este **Scala de Somnolență Epworth/SSE**, instrument frecvent utilizat pentru evaluarea sistematică a vigilenței diurne deficitare, care cuantifică somnolența din ultima lună. Aceasta evaluează tendința de a adormi în anumite situații și reprezintă o metodă subiectivă prin care se evidențiază modul în care somnolența diurnă interferă cu activitatea zilnică a individului. În acest fel, indivizii își pot evalua singuri gradul de somnolență.

Constă în completarea unui chestionar simplu în care individul este rugat să cuantifice pe o scară de la 0 la 3, probabilitatea de a adormi, în 8 situații obișnuite (tabel 19.2).

În urma efectuării SSE, scorul poate fi cuprins între 0-24. Cu cât scorul este mai mare cu atât somnolența diurnă este mai severă. Un scor ≥ 10/24 puncte se consideră somnolență diurnă marcată, pacientul necesitând investigații suplimentare [28]

Tabel 19.2. Scala de somnolență Epwort

Situații	0	1	2	3
1. Citit în poziția șezând				
2. Vizionare TV				
3. Așezat, inactiv, într-un loc public (cinema, ședințe, sală de așteptare, etc.)				
4. Pasager într-o mașină, care rulează timp de o oră fără oprire				
5. Așezat pe spate pentru odihnă diurnă				
6. Așezat și discutând cu cineva				
7. Așezat liniștit după un prânz fără alcool				
8. În mașină, la un stop/semafor				

0 – nu aș adormi niciodată, 1 – mici șanse de a adormi, 2 – șanse medii de a adormi, 3 – mari șanse de a adormi

– Scala Stanford (SSS/Standford Sleepiness Scale). In contrast cu SSE, SSS evaluează starea actuală de somnolență la momentul completării acestui chestionar. Chestionarul cuprinde 7 grade de somnolență cuantificate de la 1 (alert, activ) la 7 (pacientul este pe punctul de a adormi, are impresia că visează). Un răspuns cuantificat între 4 și 7 într-un moment în care pacientul ar trebui să fie alert, semnifică somnolență excesivă. Avantajul acestei scale este reprezentat de faptul că poate fi distribuită pacientului de mai multe ori într-o zi, conturând o imagine de ansamblu asupra simptomatologiei acestuia. Cu toate acestea, SSS nu poate distinge între somnolența patologică și cea datorată privării de somn, limitând astfel utilizarea sa în practica clinică curentă [12].

Examinările paraclinice completează examenul fizic al pacientului cu apnee în somn, dintre care sunt mai importante:

• ***Explorarea funcțională respiratorie***, cu scopul de a depista o disfuncție ventilatorie restrictivă la pacienții cu obezitate importantă sau una de tip obstructiv la cei cu sindrom overlap – asocierea apneei în somn cu astmul bronșic sau bronhopneumopatia obstructivă cronică/BPOC.

• ***Evaluarea cardiologică*** permite identificarea prezenței hipertensiunii arteriale sistemice și

pulmonare, tulburărilor de ritm și a patologiei coronariene, prin efectuarea unei electrocardiograme, dacă este necesar a unei ecocardiografii sau la nevoie și a altor examinări specifice.

• ***Examenul ORL*** poate evidenția cauzele locale, organice și funcționale, ale obstrucției de la nivelul cavităților nazale și faringelui, fiind importantă verificarea permeabilității foselor nazale în vederea aplicării tratamentului cu presiune pozitivă (CPAP).

• ***Consultul endocrinologic*** depistează asocierea bolilor endocrinologice ca factori de risc pentru apariția sindromului de apnee în somn de tip obstructiv, în special hipotiroidismul și acromegalia.

• ***Examenul neurologic și neuropsihiatric*** pot evidenția sechele ale accidentelor vasculare cerebrale, patologie neurologică si psihiatrică însoțită de tulburări în timpul somnului.

• ***Determinări biochimice și hematologice*** în vederea evaluării parametrilor sindromului metabolic (colesterol, glicemie, trigliceride, etc., Proteina C Reactivă), al efectelor hipoxemiei nocturne asupra parametrilor hematopoiezei (hemoglobina, hematocritul/hemoleucograma) pacienților cu SASO.

Diagnosticul diferențial al SASO [4] se realizează cu:

a) *afecțiuni care asociază dispneea nocturnă*: dispneea nocturnă din astmul bronșic, epilepsia nocturnă, laringospasmul, refluxul gastro-esofagian cu aspirație în timpul somnului, dispneea paroxistică nocturnă (sau chiar senzația de sufocare) din insuficiența cardiacă, atacurile de panică nocturne.

b) *afecțiunile asociate cu somnolența diurnă*: narcolepsia este asociată cu episoade scurte și neașteptate de somn asociate unor stări de bucurie sau tristețe, sindromul de oboseală cronică, hipersomniile psihiatrice induse de medicația psihotropă, alcoolismul cronic, utilizarea drogurilor, depresia, privarea de somn prin muncă în tura de noapte, boli degenerative: Parkinson, Alzheimer, etc.

Sindromul de apnee în somn și comorbidități

Distribuția comorbidităților este diferită între bărbați și femei, diabetul și bolile cardiace ischemice fiind mai frecvente la bărbații cu SASO, iar hipertensiunea și depresia mai frecvente la femeile cu SASO, în comparație cu subiecții non-SASO [13]. Conform unor studii, prezența comorbidităților crește o dată cu severitatea SASO [14] Comorbiditățile mai frecvente la pacienții cu SASO sunt:

Bolile cardiovasculare și cerebrovasculare. Numeroase studii au examinat rolul SASO ca factor patogenetic în bolile cardiovasculare (BCV) și cerebrovasculare, precum și efectele potențial protective ale tratamentului CPAP. SASO poate crește riscul cardiovascular prin multiple mecanisme intermediare, cum ar fi:

- hipoxia intermitentă
- hiperreactivitate nervoasă simpatică
- hipertensiune arterială sistemică
- disfuncția celulelor endoteliale
- stresul oxidativ
- inflamația și ateroscleroza accelerată [15].

Hipoxia intermitentă asociată cu microtrezirea sunt, se pare, elementele fiziopatologice responsabile de modificările hemodinamice și cardiovasculare din SASO: variații ale alurii ventriculare, ale presiunii arteriale în circulația sistemică și pulmonară, ale funcției cardiace.

a. ***Hipertensiune arterială sistemică.*** Cea mai bine studiată comorbiditate cardiovasculară în SASO este hipertensiunea arterială sistemică (HTA) [13]. Aproximativ 60% din pacienții cu SASO moderat/sever sunt hipertensivi, iar în populația cu HTA se estimează că aproximativ 30% au și SASO, de cele mai multe ori însă, nediagnosticată. Pe baza studiilor populaționale, apneea nocturnă a fost propusă ca factor de risc independent pentru apariția HTA, iar prin cele referitoare la relația HTA-SASO, Joint National Comitee VII a validat SASO, drept una dintre cauzele comune de HTA secundară. În cazul pacienților cu apnee nocturnă și hipoxie intermitentă s-a demonstrat o activitate crescută a sistemului nervos simpatic [35, 36], cu un ritm circadian perturbat în contextul creșterii activității alfa-simpatice cu rol vasocostrictor în cursul dimineții. Această variabilitate contribuie la nivelele crescute matinale ale TA și la incidența crescută a evenimentelor cardiovasculare în acest interval al zilei [7].

O categorie particulară de pacienți o reprezintă cei cu HTA rezistentă la tratament, care acuză frecvent

tulburări ale respirației în somn. Potrivit unor studii observaționale, SASO este prezent la aproximativ 70% din subiecții cu HTA rezistentă la tratament, adică la pacienții cu control inadecvat al valorilor tensiunii arteriale prin trei clase de medicamente antihipertensive (dintre care una este reprezentată de diuretice), comparativ cu mai puțin de 40% din hipertensivii ce răspund la tratamentele uzuale.

Astfel, monitorizarea Holter TA la pacienții hipertensivi a identificat o categorie de pacienți care nu prezintă profilul fiziologic de scădere nocturnă a valorilor TA, profilul dipper. S-a demonstrat că pacienții non-dipperi (pacienți la care nocturn se mențin valori crescute ale TA) prezintă risc mai mare de evenimente cardio- și cerebrovasculare, iar evaluarea prin polisomnografie a acestora indică o frecvență mai ridicată a apneei nocturne. Explicația s-a datora nivelului mai înalt de stimulare simpatică prezent la acești pacienți. S-a demonstrat că efectul terapeutic al CPAP asupra hipertensiunii arteriale variază în funcție de gravitatea SASO, complianța la tratamentul cu CPAP și valorile inițiale ale tensiunii arteriale. Astfel, pacienții cu sindrom de apnee în somn care asociază hipertensiune rezistentă prezintă un control optim a valorilor tensiunii arteriale sub CPAP.

Totuși, efectul tratamentului cu presiune pozitivă al SASO asupra valorilor TA este controversat. Astfel, unele studii la pacienții ce primeau tratament cu CPAP pe durată de câteva săptămâni au demonstrat o reducere a nivelului TA diurne, nocturne sau pe întreg intervalul circadian, precum și a tonusului simpatic în timpul somnului. Alte studii, cu durata de luni de zile nu au demonstrat decât o scădere modestă a valorilor TA, ce nu a atins semnificație statistică, dacă s-a realizat ajustarea cu scăderea ponderală. Tratamentul cu CPAP a demonstrat însă și posibilitatea reversibilității hipertrofiei ventriculare stângi (HVS) și ameliorării disfuncției diastolice a ventriculului stâng (VS) [7].

b. ***Evenimente cardiovasculare***. Studii recente au raportat un risc cardiovascular ridicat la pacienții cu SASO sever, care s-a normalizat prin tratamentul cu CPAP. Afectarea ischemică coronariană la pacienții cu SASO are o prevalență crescută, explicate prin prezența numeroșilor factori de risc incluzând sindromul metabolic, nivelele crescute ale proteinei C reactive (PCR) și ale homocisteinei.

Relația între afectarea coronariană și SASO a fost subiectul unor studii mutiple, începând de la etapa infraclinică, asimptomatică, trecând prin faza de angina pectorală și până la stadiile severe de apariție a episoadelor de infarct miocardic, revascularizația miocardică, insuficiența cardiacă de cauză ischemică. Morbiditatea de tip ischemic este influențată doar de existența formelor severe de SASO, cu IAH > 15 evenimente/ora de somn.

Rezultatele studiilor observaționale au confirmat asocierea SASO netratată cu mortalitatea per total și cardiovasculară. La pacienții cu SASO și boală coronariană ischemică (BCI), inițierea tratamentului cu CPAP asociat tratamentului pentru boală coronariană pare totuși să influențeze favorabil morbiditatea și mortalitatea de cauză cardiovasculară.

Trialurile controlate randomizat (TCR) care au inclus pacienții cu sindrom de apnee în somn cu risc cardiovascular ridicat, cu boală coronariană cunoscută sau boală cerebrovasculară, au studiat posibilitatea ca tratamentul SASO să aibă un rol protector. O bună complianță la terapia cu CPAP, adică utilizarea medie pe timp de noapte de cel puțin 4 ore, a fost asociată cu o oarecare protecție, în special pentru apariția unui nou AVC. Milleron și colab, într-un studiu observațional desfășurat pe 54 pacienți cu SASO și BCI, urmăriți pe o perioadă de 86.5±39 luni, au demonstrat că inițierea terapiei cu CPAP [25 pacienți versus 29 pacienți) a redus apariția de noi evenimente cardiovasculare [16].

c. ***Aritmiile cardiace***. Fazele somnului, REM (rapid eye movement) și non-REM, sunt caracterizate de influențe autonome particulare asupra ritmului cardiac. Astfel, perioadele de somn non-REM sunt caracterizate prin creșterea tonusului parasimpatic și o scădere a celui simpatic. Studiile efectuate la voluntarii sănătoși au demonstrat că bradicardia sinusală, oprirea sinusală și blocul atrioventricular (BAV) de grad I apar cu o oarecare prevalență în mod obișnuit în timpul somnului (tabel 19.3).

Perioadele de somn REM apar în reprize de 90 de minute, aproximativ de 4-6 ori pe noapte și sunt

Tabel 19.3.

ARITMIE	PREVALENȚĂ
Pauză sinusală	4–10%
Bradicardie sinusală	24%
BAV gradul I	8–12%
BAV gradul II tip Wenckebach	6–11%

caracterizate prin creşterea activităţii simpatice şi scăderea influenţei baroreceptoare. Incidenţa mai ridicată a infarctului miocardic sau a morţii subite cardiace este în intervalul orar 5-6 a.m, interval ce corespunde dominanţei somnului REM. Se pare că tonusul simpatic ridicat pe durata acestui interval realizează o instabilitate electrică şi o scădere a perfuziei miocardice, dar nu este de neglijat şi răspunsul ventilator diminuat la hipercapnie ce determină o relativă hipoxie şi acidoză respiratorie.

Tulburările de ritm nocturne apar la aproximativ 50% din pacienţii cu OSA [2,3,5], însă este dificil să se afirme dacă SASO este cauza acestor aritmii. Pacienţii cu apnee prezintă mai frecvent aritmii cardiace, iar numărul şi severitatea episoadelor aritmice cresc o dată cu severitatea IAH şi a hipoxemiei asociate. Cele mai frecvente tulburări de ritm întâlnite la pacienţii cu SASO sunt:

- Fibrilaţia atrială (FiA)
- Bradiaritmiile (bradicardia sinusală, asistolia, blocurile atrioventriculare (BAV), în special de gradul II)
- Tulburările de ritm ventriculare (extrasistolele ventriculare – CVE şi tahicardia ventriculară nesusţinută – NSVT)

Prevalenţa crescută a episoadelor aritmice a fost demonstrată de un studiu pe o populaţie din cohorta Sleep Heart Health Study, prin care 228 pacienţi cu IAH > 30 evenimente/ora de somn şi 338 pacienţi cu AHI < 5 evenimente/ora de somn au fost comparaţi în ceea ce priveşte frecvenţa tulburărilor de ritm nocturne. Cele două loturi nu au diferit semnificativ prin caracteristicile demografice sau indicele de masă corporală, dar în lotul cu SASO a existat însă, o incidenţă crescută de 4 ori a FiA, de 3 ori a NSVT şi de 2 ori a CVE [17].

Prevalenţa FiA la pacienţii cu SASO este redusă, dar mai mare decât în populaţia generală cu patologie cardiovasculară similară, dar fără SASO, dar şi afirmaţia inversă este valabilă, prevalenţa SASO în populaţia cu FiA variind între 32-49%. Printre mecanismele predispozante ale apariţiei FiA se citează: hipoxemia intermitentă nocturnă, activitatea simpatică crescută, variaţiile de presiune transmurale în timpul efortului ventilator şi nivelele crescute ale inflamaţiei.

d. ***Insuficienţa cardiacă***. Mecanismele apariţiei insuficienţei cardiace (IC) la pacienţii cu SASO sunt multiple, cel mai incriminat fiind reprezentat de nivelul crescut al TA. Hipoxia nocturnă este predictor independent al disfuncţiei diastolice de tip relaxare ventriculară alterată. Coexistenţa SASO cu insuficienţa cardiacă expune pacientul la nivele de activare adrenergică crescute atât în timpul somnului, cât şi în perioada diurnă. În acest context este mai frecvent profilul TA de tip non-dipper, cu nivele nocturne crescute faţă de valorile diurne. Indicele de masă corporală crescut, factor de risc frecvent asociat SASO este frecvent asociat şi cu riscul dezvoltării insuficienţei cardiace.

Prezenţa apneilor obstructive şi centrale este asociată cu morbiditate şi mortalitate crescute la pacienţii cu IC, iar severitatea IAH reprezintă un marker de prognostic important pentru viitoarele evenimente cardiace. Tratamentul cu CPAP al pacienţilor cu SASO şi IC s-a dovedit a avea beneficii în reducerea TA sistolice şi imbunătăţirea funcţiei ventriculului stâng.

Există puţine date referitoare la efectul tratamentului SASO asupra ratei spitalizărilor sau mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi SASO, astfel, referitor la impactul pe mortalitate în insuficienţa cardiacă, studiul observaţional al lui Wang [19] a demonstrat doar o tendinţă de scădere a mortalităţii, dar fără semnificaţie statistică (p=0,07) după iniţierea tratamentului cu CPAP la pacienţii cu apnee nocturnă.

d. ***Bolile cerebrovasculare***. S-a raportat un risc crescut de accident vascular cerebral (AVC) în timpul

sforăitului la pacienți cu SASO, iar tratamentul cu CPAP poate reduce acest risc [7]. Trialurile clinice disponibile asupra efectelor CPAP la pacienții cu AVC și SASO sunt de obicei effectuate pe termen scurt, iar complianța scăzută a tratamentului CPAP la pacienții cu SASO și accident vascular cerebral anterior reprezintă o dificultate suplimentară care trebuie luată în considerare. Sunt necesare mai multe studii pentru a evalua posibilele efecte de protecție ale CPAP asupra supraviețuirii după un accident vascular cerebral.

Bolile metabolice. Relația dintre SASO și bolile metabolice este extrem de complexă:

- SASO este asociat cu obezitatea și se caracterizează prin perturbarea metabolismul energetic și inflamația țesutului adipos
- s-a dovedit că hipoxia intermitentă nocturnă afectează metabolismul glucozei, iar apneea nocturnă ar putea contribui independent la patogeneza tulburărilor metabolice

Relația bidirecțională între SASO și afecțiunile metabolice / diabetul de tip 2 sunt subiecte de interes, având în vedere epidemiile de obezitate și prevalența crescută a diabetului de tip 2 la nivel mondial [13].

a. ***SASO și sindromul metabolic***

Asocierea sindromului de apnee în somn cu componente ale sindromului metabolic (MetS/ metabolic syndrome), în particular cu hipertensiunea arterială, insulinorezistența și anomaliile metabolismului lipidic (dislipidemia), ar putea contribui suplimentar la creșterea riscului cardiovascular al pacienților cu SASO, cunoscut fiind faptul că sindromul metabolic reprezintă un factor de risc pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară [7]. SASO poate juca un rol în patogeneza rezistenței la insulină, caracteristica principal a MetS, prin hipoxia intermitentă și fragmentarea somnului.

Deși definiția sindromului metabolic (tabel 19.4) este încă un subiect de dezbatere, insulinorezistența este considerată modificarea principală și este asociată cu acumularea de țesut adipos visceral disfuncțional, cu secreția de adipokine proinflamatorii, protrombotice (TNF-α, IL-6, PAI-1) de către adipocite.

Prevalența sindromului metabolic la pacienții cu SASO variază între 40-60% în populația europeană.

Tabel 19.4. Criteriile de diagnostic ale sindromului metabolic

Minim 3 din 5
Obezitate abdominală: Circumferința abdominală etnic specifică caucazieni: ≥ 80 cm la femei, ≥ 94 cm la bărbați
Hipertrigliceridemie ≥150 mg/dl sau tratament hipolipemiant
Hipo HDLmie < 40 mg/dl (la bărbați)/ <50 mg/dl (la femei) sau tratament hipolipemiant
Hipertensiune arterială ≥ 130 TA Sistolică/ ≥ 85 mmHg TA Diastolică sau tratament hipotensor
Hiperglicemie ≥ 100 mg/dl sau diagnostic de DZ tip 2

Pe baza acestei asocieri dintre apneea în somn și sindromul metabolic, există lideri de opinie care au sugerat ca apneea în somn să fie inclusă în constelația de factori de risc ce caracterizează sindromul metabolic, iar acestă asociere să poarte denumirea de „sindrom Z". O posibilă explicație pentru relația celor două condiții, ar fi existența unor mecanisme fiziopatologice comune cum sunt hiperactivatea sistemului nervos simpatic, disfuncția endotelială, inflamația sistemică, stresul oxidativ, hipercoagulabilitatea și insulinorezistența. Acestea determină apariția hipertensiunii arteriale, obezității abdominale, dislipidemiei aterogene, atât la pacienții cu apnee în somn, cât și la cei cu sindrom metabolic [7].

Un interes deosebit il reprezintă rolul microbiomului intestinal în disfuncționalitățile metabolice induse de hipoxia intermitentă sau fragmentarea somnului. Este cunoscut faptul că apnea nocturnă prin modificarea concentrațiilor de oxigen și dioxid de carbon, afectează microbiomul intestinal, care joacă rolul cheie în metabolismul precursorilor alimentari, inclusiv lipide, colesterol și colină. Aceastea, afectează sănătatea cardiometabolică a gazdei, disbioza intestinală fiind asociată cu o serie de afecțiuni cardiovasculare și metabolice, cum ar fi hipertensiunea, diabetul de tip 2, steatoza hepatică și ateroscleroza .

Deși s-ar putea aștepta un răspuns important al tratamentului SASO asupra tulburărilor metabolice

pe baza legăturilor fiziopatologice descrise mai sus, tratamentul cu CPAP nu modifică direct adipozitatea viscerală sau variabilele metabolice decât dacă, concomitent, se realizează scăderea în greutate. Cu toate acestea, tratamentul CPAP pe termen scurt, utilizat timp de 8 ore/noapte îmbunătățește rezistența la insulină, ceea ce sugerează că este necesar un tratament prelungit cu CPAP pentru a modifica metabolismul glucozei la pacienții cu apnee [13].

Sindromul de apnee în somn și obezitatea. Obezitatea, în special cea viscerală, joacă un rol central în apariția SASO și creșterea marcată în greutate agravează apneea, iar scăderea ponderală prin dietă sau chirurgie bariatrică o ameliorează. Între 60% și 90% din pacienții cu SASO sunt obezi, iar un IMC de 28 kg/m^2 are o sensibilitate de 93% și o specificitate de 74% în predicția pentru apnea în somn.

Mecanismele implicate în relația complexă între SASO și obezitate sunt: modificările anatomice ale faringelui induse de obezitate, insulinorezistența, inflamația, stresul oxidativ și adipokinele. Obezitatea, în special cea viscerală, se asociază cu modificări anatomice care predispun la colapsul căilor respiratorii superioare în timpul somnului, datorate în mare parte depunerii țesutului adipos în jurul gâtului.

Episoadele repetitive de hipoxie-reoxigenare datorate apneei nocturne, contribuie la creșterea stresului oxidativ și generarea specii reactive de oxigen (ROS), care joacă un rol important în declanșarea răspunsului inflamator, creșterea producției de factor de necroza tumorală (TNF-α), interleukină-6 (IL-6), citokine, asociate cu somnolența diurnă.

Leptina, secretată de adipocite, își exercită o parte din efecte la nivelul receptorilor din hipotalamus, controlând apetitul, greutatea, distribuția țesutului adipos și prin acestea, balanța energetică. Este susținută ipoteza că acțiunea leptinei este alterată în SASO, pacienții cu apnee prezentând niveluri crescute de leptină în comparație cu pacienții cu IMC similar, dar fără apnee. În plus, s-a demonstrat că nivelul leptinei scade după terapia cu CPAP, independent de modificarea IMC.

Grelina, un alt hormon implicat în reglarea apetitului, este sintetizată la nivelul mucoasei gastrice și este eliberată ca răspuns la lipsa alimentelor, acționând la nivelul hipotalamusului în sensul stimulării apetitului. Un studiu care a inclus pacienți cu SASO și un grup de control cu IMC similar, a demonstrat prezența unor niveluri crescute ale grelinei la pacienții cu SASO, iar tratamentul cu CPAP timp de 2 zile a fost suficient pentru a determina reducerea semnificativă a nivelului grelinei [7].

Sindromul de apnee în somn și dislipidemia. Sindromul de apnee în somn a fost incriminat ca factor care determină inițierea și progresia aterosclerozei, iar creșterea riscului cardiovascular la pacienții cu SASO a fost, cel puțin parțial, atribuită anomaliilor lipidice induse de hipoxemia intermitentă. Dislipidemia aterogenă caracterizată prin reducerea colesterolului de tip HDL și creșterea trigliceridelor este asociată cu obezitatea, predictor comun al SASO și al bolilor cardiovasculare. De asemenea, la pacienții cu apnee s-a constatat prezența colesterolului HDL disfuncțional, reducerea activității antioxidante a parhaoxonazei-1 și creșterea nivelului colesterolului LDL oxidat. Rezultatele unor trialuri clinice nerandomizate care au evaluat efectul terapiei cu CPAP asupra metabolismului lipidic, au demonstrat reducerea semnificativă a colesterolului total, colesterolului LDL și a trigliceridelor.

b. **SASO și diabetul.** O posibilă explicație a acestei asocieri între diabetul zaharat tip 2 și tulburările respiratorii în timpul somnului, o constituie prezența unor factori de risc comuni, cum ar fi obezitatea, acumularea de grăsime viscerală sau vârsta avansată [7]. Mecanismele implicate în alterarea homeostaziei glucozei din SASO sunt reprezentate de hipoxemia intermitentă și fragmentarea somnului, care determină activarea axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal, creșterea secreției de cortizol, stresul oxidativ, creșterea nivelul circulant al citokinelor proinflamatorii și eliberarea unor adipokine.

Hiperactivitatea sistemului nervos vegetativ simpatic și creșterea cortizolului plasmatic cu 37-45% pot influența homeostazia glucozei prin creșterea glicogenolizei, a gluconeogenezei, insulinorezistenței, a disfuncției celulelor β pancreatice și scăderea toleranței la glucoză. Insulinorezistența din sindromul de apnee în somn este determinată și de nivelul redus de adiponectină observat la acești pacienți.

Adiponectina este un hormon secretat de adipocite, cu rol antidiabetic și antiaterosclerotic, iar câteva studii au raportat că în prezența SASO, nivelul adiponectinei este invers asociat cu severitatea IAH, independent de valoarea indicelui de masă corporală (IMC). În relația bidirecțională dintre SASO și diabet, este interesant că tratamentul apneei poate ajuta la prevenirea consecințelor severe ale diabetului.

Apneea poate agrava anomaliile metabolice, iar tratamentul SASO cu o aderență optimă, ar putea avea un rol protector, mai ales atunci când sunt implementate intervenții concomitente în stilul de viață și scăderea în greutate. Astfel, screening-ul pentru SASO la pacienții diabetici trebuie realizat în mod sistematic, deoarece tratamentul cu CPAP timp de cel puțin 4 ore/noapte poate fi protector, mai ales atunci când există și complicații diabetice [13].

c. **Bronhopneumopatia Obstructiva Cronica (BPOC).** BPOC și SASO sunt două entități patologice frecvent întâlnite, afectând preponderent populația adultă peste 40 de ani [13]. Coexistența acestora, la același pacient, a fost denumită „overlap syndrome" (OS) de către David Flenley, iar prevalența acestuia a fost raportată la 0,5-1% din populația generală [7].

La pacienții cu SASO s-a constatat că prevalența „overlap syndrome" crește odată cu înaintarea în vârstă, în concordanță cu dezvoltarea BPOC, fiind mai răspândită la vârstnici decât la subiecții de vârstă medie. Doveziile stiințifice (tabel 19.5) arată că există anumiți factori suplimentari care pot influența această corelație [19].

Caracteristicile clinice ale OS. Calitatea scăzută a somnului la pacienții cu BPOC este legată pe de-o parte de tusea nocturnă, dispneea, utilizarea medicației cronice (metilxantinele), modificările fiziopatologice determinate de înaintarea în vârstă, iar pe de altă parte de coexistența SASO, nefiind însă influențată semnificativ de severitatea sindromului bronho-obstructiv. Din păcate aspectele legate de calitatea somnului la acești pacienți sunt frecvent ignorate de către clinicieni, chiar și în protocoalele studiilor care evaluează calitatea vieții în BPOC. De asemenea, Sanders și colaboratorii au observat că pacienții cu OS, comparativ cu cei cu BPOC izolat, prezintă un scor de somnolență Epworth mai mare,

Tabel 19.5. Factorii ce pot influența corelația BPOC-SASO

Efecte directe ale BPOC asupra somnului
Scăderea calității somnului
Desaturări ale oxigenului
Factori care promovează apneea obstructivă
Deplasarea lichidului rostral în poziția supină
Tabagismul cronic
Medicație – de exemplu, corticosteroizi
Factori de protecție împotriva apneei obstructive
IMC scăzut
Somn REM redus
Medicație - teofilină , de exemplu

BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică; IMC, indicele de masă corporală; REM, mișcare rapidă a ochilor

un timp total de somn mai redus și un indice al microtrezirilor mai ridicat.

Alfel enuntat, pacienții cu BPOC raportează de obicei o calitate slabă a somnului și oboseală în timpul zilei, în timp ce pacienții cu SASO raportează frecvent sforăitul, somnul întrerupt și neodihnitor și în plus o Somnolență Diurnă Excesivă (SDE).

Desaturările nocturne la pacienții cu BPOC prezintă câteva particularități: apar în principal în timpul somnului REM, prezintă variații considerabile de la o noapte la alta, iar în plus există corelații semnificativ statistice între desaturările nocturne și hipoxemia și hipercapnia diurnă. Mai mult decât atât, aceste desaturări sunt în relație cu hipoxemia și hipercapnia diurnă, astfel că pacienții cu BPOC necesită evaluarea directă a desaturărilor nocturne prin oximetrie, deoarece gradul de hipoxemie nocturnă nu poate fi apreciat prin măsurarea PaO_2 în starea de veghe [7]. Cel mai important factor determinant al desaturărilor nocturne la pacienții cu BPOC este reprezentat de hipoventilație datorată reducerii activității mușchilor intercostali, deteriorării răspunsului centrilor respiratori la stimulii chimici și care este responsabilă de modificările semnificative ale gazelor sangvine în special în somnul REM. O altă cauză a desaturărilor este reprezentată de accentuarea deficitului de ventilație/perfuzie în relație cu scăderea capacității reziduale funcționale și disociația dintre activitatea

diafragmului și a mușchilor intercostali în timpul somnului REM [6].

Deoarece desaturarea oxigenului nocturn este mai pronunțată la pacienții cu OS, oximetria nocturnă reprezintă un instrument simplu de screening pentru aceștia. Caracteristicile desaturării pot oferi o perspectivă asupra fiziopatologiei tulburărilor respiratorii din timpul somnului, deoarece pacienții cu SASO prezintă de obicei un profil de desaturare intermitentă, în timp ce pacienții cu hipoventilație, un model de desaturare a oxigenului în timpul somnului în platou. Un exemplu de profiluri de saturație nocturnă [19] în diferite tulburări este prezentat în fig. 19.7.

Luând în considerare faptul că la aproape jumătate din pacienții cu BPOC care prezintă hipoxemie nocturnă se asociază și SASO, clinicianul trebuie să se orienteze asupra diagnosticării acestei afecțiuni, mai ales că acești pacienți prezintă un risc crescut de mortalitate și spitalizări frecvente datorită exacerbărilor BPOC.

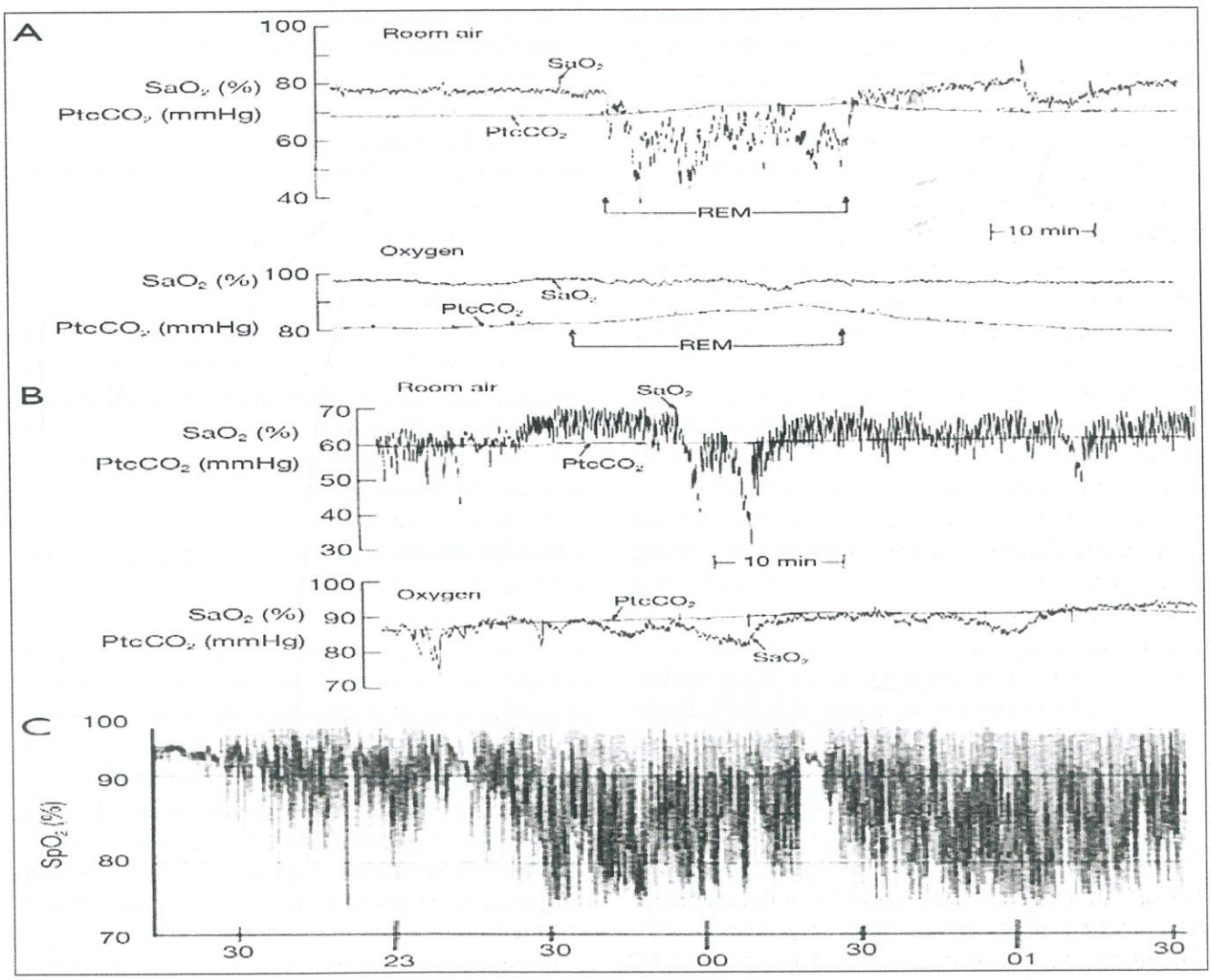


Fig.19.7. Modele diferite de desaturare a oxigenului pe durata somnului la pacienții cu BPOC (**A**), sindrom overlap (**B**) și SASO (**C**). SaO_2/SpO_2, saturația oxigenului; $PtcCO_2$, tensiunea transcutanată a CO_2; REM, mișcare rapidă a ochilor; BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică; SASO, apnee obstructivă în somn [19]

„Overlap syndrome" predispune la hipercapnie și hipoxemie diurnă independent de parametrii funcționali pulmonari, fiind cunoscut faptul că acești pacienți prezintă mai frecvent desaturări nocturne decât pacienții cu SASO sau BPOC izolate. Desaturările nocturne contribuie la dezvoltarea hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) chiar și în absența unei hipoxemii diurne importante. La pacienții cu OS, reducerea evenimentelor nocturne și controlul SASO prin tratamentul cu CPAP, a determinat creșterea ratei de supraviețuire și reducerea ratei spitalizărilor.

d. **Astmul**. Apneea obstructivă de somn și astmul, sunt tulburări extrem de frecvente și adesea asociate, SASO moderat fiind prezent la 49% dintre pacienții cu astm dificil de tratat. Simptomele SASO sunt frecvente la pacienții astmatici, care raportează somnolență în timpul zilei, un control scăzut al astmului, precum și calitatea vieții redusă [13].

SASO și AB împărtășesc câteva caracteristici comune:

- sunt boli respiratorii obstructive, dar un pacient cu AB și SASO prezintă obstrucția căilor respiratorii superioare dar și a celor inferioare în timpul somnului;
- au comorbidități comune, cum ar fi obezitatea, rinita alergică și refluxul gastro-esofagian (RGE), o calitate slabă a somnului, astfel spus, se pot influenta reciproc, evoluând cu o mortalitate crescută.

Din 2013, coexistența SASO și AB a fost definită ca sindrom overlap alternativ (alternative overlap syndrome AOS) pentru a-l deosebi de sindromul overlap (OS) definit de asocierea BPOC și SASO [21].

Impactul favorabil al CPAP asupra AOS a fost atribuit scăderii inflamației locale și sistemice, îmbunătățirii ventilației alveolare și a RGE. Unele studii au demonstrat că CPAP reduce eficient boala de reflux gastroesofagian (BRGE) și inflamația la pacienții cu OSA, cu un impact favorabil în controlul astmului bronșic (tabel 19.6).

e. **Boala renală în stadiul terminal și SASO**. Tulburările respiratorii în timpul somnului sunt frecvente la pacienții cu boală renală în stadiul terminal, iar severitatea simptomelor SASO sunt importante la subiecții supuși hemodializei, dacă se ține cont că, retenția hidrică si statusul uremic se pot asocial cu îngustarea căilor aeriene respiratorii superioare. Cele două patologii prezintă factori de risc comuni, cum ar fi hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, obezitatea și vârsta înaintată [13].

SASO poate afecta sistemul renal prin mai multe mecanisme:

- hipoxemie intermitentă nocturnă,
- pusee de tensiune arterială nocturne recurente,
- hiperactivitatea simpatică,
- activarea sistemului renină-angiotensină,
- stresul oxidativ și inflamația sistemică,
- disfuncția endotelială.

Într-un studiu realizat pe veteranii americani, scăderea anuală a ratei de filtrare glomerulară (RFG) a fost mai mare în rândul pacienților diagnosticați cu apnee în somn decât în cel de control [21]. Un alt studiu efectuat pe pacienți recrutați dintr-un laborator de somn a evidențiat că o scădere accelerată a RFG este mai frecventă la pacienții care au avut peste 12% din timpul de somn o saturația de oxigen mai mică de 90% comparativ cu cei mai puțin hipoxici pe durata nopții [22].

Pe de altă parte pacienții nu prezintă un tablou clinic tipic de SASO și obișnuit aceștia nu sunt obezi, nefiind prezentă o corelație între IMC si SASO. Datorită insomniei primare și a sindromului picioarelor neliniștite, eficiența somnului este redusă la pacienții cu patologie renală terminală.

Astfel, există dovezi că SASO poate agrava disfuncția renală prin mai multe mecanisme și că terapia acestuia cu CPAP poate avea efecte benefice asupra funcției renale.

f. **Cancer**. Studiile epidemiologice și clinice au explorat asocierea SASO și cancer, observându-se că mortalitatea prin cancer a crescut la pacienții cu apnee, comparativ cu populația generală, în asociere cu severitatea SASO și durata hipoxemiei nocturne.

Două studii care au evaluat diferite localizări ale cancerului, au raportat un risc ridicat de cancer pancreatic și melanom la pacienții cu SASO, în timp ce riscul de cancer colorectal a fost relativ scăzut comparativ cu subiecții non-SASO.

O serie de studii s-au concentrat pe asocierea SASO și melanomul malign cutanat (MMC), pentru a verifica dacă, datele de la modelul de șoarece pot fi

Tabel 19.6. Corelația SASO și Astm/AOS [după 20 adaptat]

EPIDEMIOLOGIE	SASO este foarte frecvent la astmatici, fiind descris un nou fenotip de astm
DIAGNOSTIC	Clinicienii trebuie să suspecteze SASO la pacienții cu astm care prezintă următoarele caracteristici: • Obezitate • Somnolență • Rinită alergică • RGE • Astm sever necontrolat cu necesar de doze înalte de corticosteroizi
FIZIOPATOLOGIE	SASO și astmul interacționează din punct de vedere fiziopatologic Inflamația din AOS este neutrofilică AOS este un fenotip de astm dificil de tratat Există o posibilă relație cauzală între SASO și astm
CONSECINȚE CLINICE	Exacerbarea simptomatologiei nocturne și diurne Crește numărul de exacerbări ale astmului (asociate cu IAH crescut) Controlul redus al astmului Scade calitatea somnului (crește stadiul de somn N1, N2, scade timpul de somn profund, somnolență excesivă în ziua următoare) Accelerarea declinului anual al FEV1 (dependent de severitatea SASO) Crește durata de spitalizare și costurile, în special când este asociată obezitatea; crește mortalitatea (posibil) Crește necesarul de ventilație mecanică
TRATAMENT	Tratamentul cu CPAP are efecte favorabile asupra prognosticului pacienților cu astm, prin următoarele efecte: Ameliorarea simptomatologiei diurne și nocturne Scade numărul de exacerbări ale astmului Îmbunătățește controlul astmului Îmbunătățește calitatea vieții Ameliorează hiperreactivitatea bronșică (controversat încă) Ameliorează declinul anual al FEV1 Ameliorează simptomele RGE și rinitei alergice

confirmate la om. Agresivitatea tumorii a fost crescută la pacienții cu MMC și SASO care au petrecut nocturn timp îndelungat la o saturație scăzută de oxigen (< 90%).

Astfel, asocierea SASO și cancer este plauzibilă din punct de vedere biologic, după cum arată studiile experimentale folosind modelul de hipoxie intermitentă. Datele umane privind incidența cancerului și a mortalității la pacienții cu SASO confirmă datele experimentale, în special în cohortele de pacienți cu MMC [13].

În concluzie, comorbiditățile sunt frecvente la pacienții cu SASO, iar SASO apare ca un potențial trigger, cu agravarea leziunilor cronice ale organelor, justificând ipoteza unei legături periculoase între SASO și comorbidități.

SASO și accidentele rutiere – Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), cu privire la Planul Global de Acțiune asupra Siguranței Rutiere 2011-2020, la nivel global, accidentele rutiere sunt printre primele trei cauze responsabile de mortalitate la populația cu vârsta până la 44 ani și, se pare că vor reprezenta a cincea cauză de deces la nivel global la toate grupele de vârstă, cu o rată de deces estimată de 2,4 milioane decese/an [23]. În anul 2011 la nivelul Uniunii Europene au fost peste

30 000 decese produse în traficul rutier, ce au consumat din punct de vedere economic, aproximativ 1-3% din totalul profitului producției globale.

Sindromul de apnee în somn reprezintă o afecțiune importantă, ce evoluează cu oboseală, somnolență la volan, lipsă de atenție, chiar și pentru câteva fracțiuni de secunde, care s-au dovedit a fi factori de risc pentru producerea unor accidente rutiere. S-a evidențiat că pacienții cu SASO cu IAH > 10 evenimente/ora de somn, prezintă un risc de accidente rutiere cu până la 6,3 ori mai mare comparativ cu cei care au IAH < 10 evenimente/ora de somn [7].

Accidentele cauzate de adormitul la volan au câteva caracteristici „tipice", și anume: se produc dimineața devreme sau la prânz, fiind de o gravitate severă, prin lipsa de reacție promptă a șoferului la diferite evenimente apărute în trafic. Se descriu o serie de „atitudini" ce apar secundar somnolenței excesive la volan: vederea încețoșată, clipitul excesiv, dificultatea în menținerea ochilor deschiși, incapacitatea de a se concentra, schimbarea frecventă a poziției corpului, căscatul repetat, probleme în menținerea capului drept, lipsa de atenție la ceilalți conducători auto angajați în trafic sau la semnele de circulație, dificultate în estimarea distanței față de alt autovehicul, „uitarea" itinerarului, schimbarea benzilor fără motiv, accelerarea sau frânarea fără motiv.

SASO și accidentele la locul de muncă. Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv poate fi un factor cauzal al accidentelor la locul de muncă [8], reprezentând o problemă economică importantă pentru angajatori, dar și un risc semnificativ pentru sănătatea angajaților.

În ce privește *SASO și performanțele profesionale*, somnolența diurnă excesivă determină în timp, oboseală cronică, scăderea pragului de memorie și concentrare, cu alterarea performanțelor cognitive și a eficienței la locul de muncă, toate acestea având consecințe negative asupra activității cotidiene: ațipirea în timpul ședințelor, pierderea unor documente, uitarea unor detalii importante, greșeli, erori uneori fatale, dificultăți în îndeplinirea sarcinilor, toate aceste manifestări având implicații negative semnificative asupra angajatului, cât și a angajatorului, a activității la locul de muncă.

Principii terapeutice în sindromul de apnee în somn

Tratamentul sindromului de apnee în somn de tip obstructiv (SASO) este complex, diferă în funcție de severitatea bolii, implicând colaborarea mai multor specialități (pneumologie, cardiologie, ORL, nutriție si diabet zaharat, neurologie, psihiatrie, etc.). Pe de altă parte, tratamentul, este unul individualizat, medicul care inițiază și urmărește evoluția pacientului, trebuie să țină cont de particularitățile fiecărui caz în parte. Astfel, apneea în somn trebuie abordată ca o afecțiune cronică, care necesită un tratament pe termen lung cu o abordare multidisciplinară.

În general obiectivele terapeutice urmăresc: reinstaurarea arhitecturii normale a somnului, cu suprimarea evenimentelor obstructive de tipul apnee, hipopnee, sforăit, scopul acestuia fiind de:

- diminuare a simptomatologiei
- prevenire a apariției apneilor și hipopneilor
- îmbunătățire a calității vieții
- reducerea morbidității și a mortalității.

Pe lângă terapia de primă intenție, cea cu presiune pozitivă, există terapii alternative, fiind de obicei utilizate pentru a suplimenta efectele terapiei primare. Acestea pot fi împărțite în două mari categorii [2, 8,12]:

Terapia de primă linie reprezentată de presiunea pozitivă continuă.

Terapiile alternative care cuprind:

- Strategiile comportamentale: igiena somnului și terapia pozițională, scăderea în greutate, evitarea sedentarismului, exercițiile fizice, evitarea alcoolului și a deprimantelor sistemului nervos central
- Dispozitivele de Avansare Mandibulară (MAD)
- ratamentul chirurgical al căilor aeriene superioare
- Terapiile adjuvante: chirurgia bariatrică, agenții farmacologici
- Oxigenoterapia

Tratamentul cu presiune pozitivă pe mască nazală sau oro-nazală (CPAP/Continous Positive Airway Pressure), descris pentru prima dată în 1981 de Sullivan, este aplicat în timpul somnului prin intermediul interfețelor/măștilor nazale, orale sau oro-nazale. CPAP eliberează o coloană de aer

printr un tub, care ajunge la pacient prin intermediul măştilor/interfeţelor şi acţionează ca o atelă pneumatică (menţine calea aeriană deschisă) cu rol în prevenirea colapsului căilor aeriene în timpul somnului.

Pentru a fi eficientă, nivelul presiunii eliberată de CPAP (sunt microcompresoare computerizate) trebuie să depăşească presiunea critică care determină colapsul căilor aeriene respiratorii superioare, cu beneficii in timp, asupra tulburărilor respiratorii în timpul somnului şi a consecinţelor cardiovasculare, metabolice. Pentru a stabili nivelul presiunii optime ce corectează evenimentele obstructive nocturne (apnee, hipopnee, sforăit) este necesară o noapte de titrare într-un laborator de somn; aceasta se relizează practic, prin creşterea progresivă a presiunii până când se atinge un nivel suficient de mare astfel încât să menţină deschisă calea respiratorie, să prevină colapsul faingian, să înlăture episoadele obstructive şi să menţină o saturaţie a oxigenului optimă (SaO_2 > 90%) [25].

Utilizarea CPAP în timpul somnului reduce semnificativ somnolenţa diurnă excesivă şi fragmentarea somnului, ameliorând funcţiile neuro-cognitive cum ar fi capacitatea de concentrare, atenţie şi de învăţare. De asemenea, CPAP ameliorează sindromul metabolic, scade rezistenţa la insulină, precum şi nivelele de TNF- alfa, IL-6, proteina C reactivă, produce scăderea variabilităţii TA şi frecvenţei cardiace, îmbunătăţeşte prognosticul bolilor cardiovasculare.

Tratamentul continuu cu CPAP în SASO s-a dovedit eficient, dar aderenţa la terapie poate fi o provocare. Lipsa aderenţei este recunoscută ca fiind factorul cheie, ce compromite semnificativ beneficiile potenţiale ale tratamentului. În prezent, nu există o definiţie universal acceptată a unei aderenţe adecvate la CPAP, dar este clar că utilizarea constantă este esenţială.

Aderenţa, ce semnifică implicarea pacienţilor în tratamentul lor, este definită ca: „măsura în care comportamentul pacientului se potriveşte cu recomandările medicului curant". Rata aderenţei la tratamentul cu CPAP variază între 30-60%, scăderea acesteia determinând reducerea efectului terapeutic, numeroşi pacienţi prezentând ulterior un risc cardiovascular crescut. În ciuda unor cercetări mai noi care arată că utilizarea a 4 ore poate să nu fie suficientă, criteriul de „utilizare regulată" definite ca „4 ore pentru 70% din nopţi" rămâne însă de uz current.

Dintre factorii care au fost asociaţi cu nonaderenţă la terapia CPAP pe termen lung se menţionează: utilizarea CPAP pe noapte < 4 ore / noapte în timpul primelor două săptămâni de terapie, existenţa unor probleme în prima noapte de utilizare, anumite trăsături psihologice ale pacientului, cu lipsa unei perspective pozitive în ceea ce priveşte beneficiul terapiei CPAP şi autoeficacitatea, tendinţele claustrofobe, lipsa de abilitate în a depăşi obstacolele şi de a rezolva problemele ce survin pe durata terapiei, „a fost ideea partenerului, şi nu a pacientului", să solicite asistenţă medical, CPAP-ul afectează somnul partenerului de pat, etc.

Terapiile alternative

Dispozitivele de Avansare Mandibulară (MAD/ Mandibular Advancement Devices), prin rolul de avansare a mandibulei, sunt folosite în tratamentul sindromului de apnee şi au rolul de a prevenii colapsul CARS în timpul somnului, cu ameliorarea evenimentelor obstructive. În cazul acestor dipozitive, mecanismele de acţiune [8] sunt:

- creşterea diametrului/volumului CARS
- activarea musculaturii dilatatorii a CARS
- stabilizarea poziţiei mandibulei şi bazei limbii.

Dispozitivele de avansare mandibulară ameliorează apnea de somn şi somnolenţa subiectivă în timpul zilei, îmbunătăţesc calitatea vieţii şi sunt recomandate în tratamentul pacienţilor cu SASO uşor/moderat. De asemenea, avansarea maxilo-mandibulară (MMA/ MaxilloMandibular Advancement) pare a fi la fel de eficientă ca CPAP la pacienţii apneici care refuză tratamentul conservator, în special la populaţia tânără cu SASO fără indice de masă corporală excesiv (IMC) sau alte comorbidităţi [24].

Există mai multe tipuri de dispozitive orale, cele de avansare a mandibulei fiind cele mai utilizate. Dispozitivele orale sunt indicate persoanelor cu:

- forme uşoare de SASO
- SASO fără obezitate, putând fi utile uneori şi în
- formele moderate şi severe de boală, cu nonaderenţă la terapia CPAP.

Efectele adverse care apar secundar utilizării dispozitivelor orale sunt tranzitorii și sunt reprezentate de durere la nivelul: articulației temporo-mandibulare, musculaturii masticatorii.

Există dovezi privind efectele benefice ale MAD-urilor, la 65% dintre pacienți având loc reducerea cu 50% a IAH. Deși complianța imediată este crescută, s-a obsevat că la aproximativ 2 ani, aceasta se reduce la 50%.

Tratamentul chirurgical al căilor aeriene superioare /Chirurgia ORL reprezintă o metodă de terapie alternativă în tratamentul SASO; in trecut, tratamentul chirurgical, alături de scăderea în greutate, erau principalele metode de terapie în SASO. Odată cu apariția dispozitivelor CPAP, cu recunoașterea ei ca și terapie standard în tratamentul apneei nocturne, numărul intervențiilor chirurgicale la nivelul căilor aeriene superioare s-a redus considerabil. Scopul chirurgiei ORL (metode de uvulo-palato-faringoplastie, adenotonsilectomie, stimularea electrică a mușchiului genioglos, etc.) [8] este de:

- îmbunătățirea pattern-ului căilor aeriene superioare cu reducerea presiunii de închidere a CARS
- reducerea sforăitului, uneori cu mai mult succes decât în reducerea apneilor
- ameliorarea evenimentelor obstructive care apar în timpul somnului.

Chirurgia bariatrică (chirurgia obezității). Această ramură a chirurgiei grupează toate intervențiile chirurgicale care se adresează pacienților obezi cu IMC peste 40kg/m^2, în scopul normalizării statusului lor ponderal, fără a include îndepărtarea de țesut adipos sau alte tehnici de chirurgie cosmetică. Intervențiile chirurgicale au ca și scop reducerea rezervorului gastric, cu sau fără malabsorbție asociată. La pacienții cu SASO, chirurgia bariatrică reprezintă o alternativă de scădere în greutate, cu rezultate benefice atât pe termen scurt cât și lung, cu scopul final de menținere a greutății în limite cât mai apropiate de cele normale, pe o perioadă cât mai mare de timp. Astfel, peste 50% dintre pacienți prezintă ameliorarea semnificativă a simptomatologiei, însă adesea este necesară continuarea terapiei cu CPAP.

a) **Igiena somnului și terapia pozițională**

Igiena somnului reprezintă o denumire generală, care reunește noțiuni de bază în ceea ce privește realizarea unui somn odihnitor. La persoanele cu SASO, fragmentarea somnului și modificările ce apar în arhitectura acestuia secundar episoadelor de apnee și hipopnee, determină un somn neodihnitor, însoțit de somnolență diurnă excesivă, creșterea riscului de apariție a evenimentelor cardiovasculare, metabolice sau respiratorii, afectând astfel calitatea vieții, perturbând statusul emoțional sau interacțiunile sociale ale bolnavului.

Există câteva reguli de bază [24] în ceea ce privește igiena somnului, care ar trebui respectate de fiecare persoană în parte, nu doar de cei cu apnee nocturnă/ Cele 10 condiții de somn sănătos la adult

- fixează ora de culcare și ora de trezire; menținerea unui orar de somn regulat, inclusiv în week-end-uri
- dacă aveți obiceiul de a face sieste, nu depășiți 45 de minute de somn în timpul zilei; evitarea ațipitului, a somnului de după-amiază și a încercărilor forțate de a adormi care pot duce la dezechilibrul ritmului biologic al organismului; dacă e nevoie să dormim ziua, este recomandat ca somnul să fie mai puțin de 1 oră și înainte de ora 15:00.
- evitați ingestia excesivă de alcool cu 4 ore înainte de culcare și nu fumați
- evitați cofeina cu 6 ore înainte de culcare; aceasta include cafeaua, ceaiul și băuturile acidulate, precum și ciocolata
- evitați alimentele grele, condimentate sau cu zahăr cu 4 ore înainte de culcare; o gustare ușoară înainte de culcare este acceptabilă.
- faceți exerciții fizice în mod regulat, dar nu chiar înainte de culcare
- folosiți lenjerie de pat confortabilă
- găsiți o setare confortabilă a temperaturii (21 grade) pentru somn și mențineți camera bine ventilată
- blocați toate zgomotele care distrag atenția și eliminați cât mai multă lumină posibilă; relaxarea, înainte de somn și o minte calmă, limpede este elementul esențial pentru un organism relaxat
- utilizarea dormitorului doar pentru somn și evitarea privitului la televizor, a altor activități, lucrul

la calculator înainte de adormire; nu folosiți patul ca birou, sală de muncă sau cameră de recreere.

Respectarea acestor „reguli de bază" privind igiena somnului garantează un somn odihnitor, neîntrerupt, reconfortant, permițând astfel organismului să se refacă după o zi de lucru și să înceapă o nouă zi odihnit și tonifiat.

O altă metodă de ameliorare a calității somnului este reprezentată de **terapia poziționlă** prin aplicarea unor dispozitive (pernele speciale, dispozitive poziționale) ce împiedică pacientul să treacă din poziția non-supin (dormitul pe lateral, NS) în poziția supin. Reprezintă o terapie alternativă care poate însoți tratamentul standard al SASO, sau poate fi folosită ca și terapie unică în cazul formelor ușoare de boală. Terapia poziționlă poate ameliora IAH, dar este inferioară CPAP ului, iar complianta pe termen lung este redusă [24].

Literatura de specialitate a adus date importante asupra importanței includerii unei **diete echilibrate, scăderea în greutate, schimbării stilului de viață, a exercițiului fizic** în managementul apneei nocturne, reducand astfel riscul apariției/agravării comorbidităților, a mortalității și îmbunătățind calitatea vieții [8].

Dintre **agenții farmacologici** care au fost utilizați pot fi menționați:

- paroxentina, ca inhibitor de recaptare a serotoninei a prezentat un impact pozitiv pe evenimentele obstructive din NREM, dar fără efect în somnul REM și nici un beneficiu asupra somnolenței diurne;
- protriptilina, antidepresiv ciclic; mirtazapina, un agonist al receptorilor de serotonină, cu activitate antidepresivă;
- inhibitorii anhidrazei carbonice (acetazolamida), sunt utilizați în SASC, date din literatură indicând o scădere cu până la 80% a evenimentelor respiratorii; dar fără beneficii în SASO;
- agoniștii colinergici, acetilcolina, unul dintre principalii neurotransmițători implicați în fazele somnului, joacă un rol important în modularea respirației, prin efectul său asupra activității secretorii a mucoasei căilor aeriene superioare, reducând colapsul acestora în timpul somnului.
- derivații de metilxantine (aminofilina și teofilina) – teofilina joacă un rol important în fiziologia respirației, motiv pentru care, în trecut s-a încercat studierea ei ca potențial agent farmacologic în tratarea pacienților cu SASO. Deși inițial s-a crezut că utilizarea acesteia determină scăderea cu până la 20% a evenimentelor obstructive, studii mai recente combat aceste teorii, observându-se menținerea nemodificată a IAH, precum și deteriorarea suplimentară a calității somnului, motiv pentru care, în prezent, utilizarea derivaților de metilxantine nu este indicată în tratamentul SASO.
- GABA (Acid gama aminobutiric) agoniștii, reduc desaturările nocturne, însă nu influențează IAH și scad eficiența somnului [8,12,24].

Desi de- a lungul timpului au fost numeroase „încercări terapeutice", niciuna nu și-a dovedit în timp eficiența, motiv pentru care nu sunt recomandate în tratamentul sindromului de apnee.

În concluzie, se apreciază din ce în ce mai mult că SASO este o tulburare heterogenă și la baza acestei patologii se regăsesc multiple și complexe conexiuni fiziopatologice. Anatomia și tendința la colaps al căilor respiratorii superioare rămâne un factor fiziopatologic important. Comorbiditățile sunt frecvente la pacienții cu SASO, iar SASO apare ca un potențial factor declanșator al acestora, cu un prognostic nefast, datorită afectării cronice pluriorganice, justificând ipoteza unei legături periculoase între SASO și comorbidități [13].

Fiind o afecțiune multifactorială, tratamentul acesteia trebuie gândit separat pentru fiecare persoană în parte, în funcție de severitatea bolii, de patologiile asociate și nu în ultimul rând în funcție de experiența și cunoștințele clinicianului. Nu în ultimul rând, sindromul de apnee în somn de tip obstructiv este o problemă semnificativă de sănătate publică, cu prevalență crescândă, determinată de îmbătrânirea populațiilor și evoluția pandemică a obezității.

BIBLIOGRAFIE

1. Bingham, Roger; Terrence Sejnowski; Jerry Siegel; Mark Eric Dyken; Charles Czeisler; Paul Shaw; Ralph Greenspan; Satchin Panda; Philip Low; Robert Stickgold; Sara Mednick; Allan Pack; Luis de Lecea; David Dinges; Dan Kripke; Giulio Tononi, February 2007

2. Todea D. Repere fundamentale in diagnosticul clinic al sindromului de apnee în somn sub redacția Doina A. Todea, editura Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2016:10-28

3. Burwell C, Robin E, Whaiey R, Bikelrnan A. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a Pickwickian syndrome, Am J Med, 1956, 21:811-818

4. Boisteanu D, Simionescu V, Haulică I, Wirth J. Medicina somnului. Editura Medicala, București, 2009

5. International Classification of Sleep Disorders 3rd Ed. Darien, IL USA: American Academy of Sleep Medicine. 2014

6. Richard B, Berry MD et all. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events Journal of Clinical Sleep Medicine, Vol. 8, No. 5, 2012

7. Todea D. Apneea în somn și comorbiditățile sale, sub redactia Doina Todea, Editura Medicală Universitară „Iuliu Hatieganu" Cluj- Napoca 2013

8. Mc Nicholas, MR Bonsignore. Sleep Apneea. European Respiratory Monograph. 2010

9. I Jyothi et all, Obstructive Sleep Apnea: A Pathophysiology and Pharmacotherapy Approach, Chapter 2 in Noninvasive Ventilation in Medicine - Recent Updates, 2019 http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.77981

10. Florin DM. Tulburările respiratorii din timpul somnului. Editura Științelor Medicale. 2003

11. Sainz B. Body composition changes after gastric bypass Beatriz Sainz Gómez. Nutritionist. Hospital Country 2000. Guadalajara. MéxicoBMI-2011, 1.4.7. 243-249

12. Anita K. Simonds, Wilfried de Backer. Respiratory Sleep Medicine. ERS Handbook Published by European Respiratory Society 2012

13. Bonsignore MR, Baiamonte P, Mazzuca E, Castrogiovanni A, Marrone O. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison; Multidisciplinary Respiratory Medicine (2019) 14:8 https://doi.org/10.1186/s40248-019-0172-9

14. Tveit RL, Lehmann S, Bjorvatn B. Prevalence of several somatic diseases depends on the presence and severity of obstructive sleep apnea. PLoS ONE. 2018;13(2):e0192671. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192671

15. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, Lavie L,Pépin JL. Obstructive sleep apnoea syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2015;1: 15015. https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.15

16. Milleron O, Pillière R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, Raffestin BG, Dubourg O. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. Eur Heart J. 2004;25:728-734

17. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:910-916

18. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1625-1631

19. Walter T. McNicholas, Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea-the overlap syndrome, J Thorac Dis 2016;8(2):236-242; doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.52

20. Damianaki A, Vagiakis E, Sigala I et al. The Co-Existence of Obstructive Sleep Apnea and Bronchial Asthma: Revelation of a New Asthma Phenotype?, J. Clin. Med. 2019, 8, 1476; doi:10.3390/jcm8091476 www.mdpi.com/journal/jcm

21. Molnar MZ, Mucsi I, Novak M, et al. Association of incident obstructive sleep apnoea with outcomes in a large cohort of US veterans. Thorax. 2015;70:888-95. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206970.]

22. Ahmed SB, Ronksley PE, Hemmelgarn BR, et al. Nocturnal hypoxia and loss of kidney function. PLoS One. 2011;6(4):e19029. https://doi.org/10.1371/ journal.pone.0019029

23. World Health Organization. Global Plan for the Decade of Action for Road Safety 2011-2020. Disponibil la: www.who.int/roadsafety/decade_of_action/plan/en/. 10 mai 2016

24. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, et al. The European Respiratory Society task force on non-CPAP therapies in sleep apnoea Non-CPAP therapies in obstructive sleep Apnoea Eur Respir J 2011; 37: 1000-1028 DOI: 10.1183/09031936.00099710

25. Landsberg R, Friedman M, Ascher-Landsberg J. Treatment of hypoxia in obsetructive sleep apnea; Am J Rhinol. Sep-Oct 2001;15(5):311-3

20

VENTILAȚIA NON INVAZIVĂ ÎN PNEUMOLOGIE

Anca Maierean, Doina Adina Todea

Introducere

Din punct de vedere istoric, ventilația non-invazivă (VNI) a fost utilizată pentru prima dată în practica clinică în anii 1950 în timpul epidemiei de poliomielită. În acea perioadă, ventilația cu presiune negativă (VPN) a fost primul mod de ventilație utilizat Astfel, în acest mod de ventilație, se aplica o presiune negativă în timpul inspirului pentru a favoriza ventilația alveolară, fiind urmată de un expir pasiv. Ulterior, au fost disponibile alte instrumente, cum ar fi măștile cu rezervor sau dispozitive precum plămânii de fier" (iron lungs), în detrimentul VPN. În deceniile următoare, VPN a fost utilizat la scară largă, dar utilizarea sa a fost redusă prin apariția ventilației non-invazive, care utilizează o presiune pozitivă printr-o mască nazală sau oronazală. Termenii folosiți în literatură pentru diferite tipuri de moduri de ventilație au de cele mai multe ori o definiție vagă, fiind de obicei specifici pentru fiecare companie ce produce dispozitive de VNI, așa numita „proprietary terminology".

Selecția și implementarea cu succes pentru pacienți a VNI, depind de înțelegerea fiziopatologiei și mecanismului de acțiune al VNI.

Sistemul respirator este format din două compartimente diferite: plămânul, care este responsabil pentru schimbul de gaze, și pompa respiratorie fiziologică (diafragmul, muschii respiratori accesori), care este responsabilă de ventilația alveolară (fig. 20.1). Pe această bază, ventilația non-invazivă suplinește insuficiența respiratorie prin două mecanisme:

a) Cauza principală a insuficienței respiratorii hipercapnice este apariția unei disfuncții la nivelul pompei musculare respiratorii, astfel că în insuficiența respiratorie hipercapnică acută, VNI îmbunătățește ventilația și reduce efortul respirator.

b) Insuficiența respiratorie hipoxemică este cauzată de o insuficiență a parenchimului pulmonar (de exemplu, în sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) sau pneumonie ce reduc suprafata alveolară de schimb gazos); în această situație, VNI este responsabilă de creșterea volumului pulmonar curent, prin recrutarea spațiului alveolar.

Principii de bază a ventilatoarelor

Asistența ventilatorie poate fi asigurată prin administrarea de presiune pozitivă intermitentă către căile respiratorii sau presiune negativă intermitentă către peretele toracic. Ventilația invazivă implică intubația căilor respiratorii (printr-un tub endotraheal sau traheostomie), dar poate fi asigurată și prin utilizarea electrozilor, așa cum se întâmplă

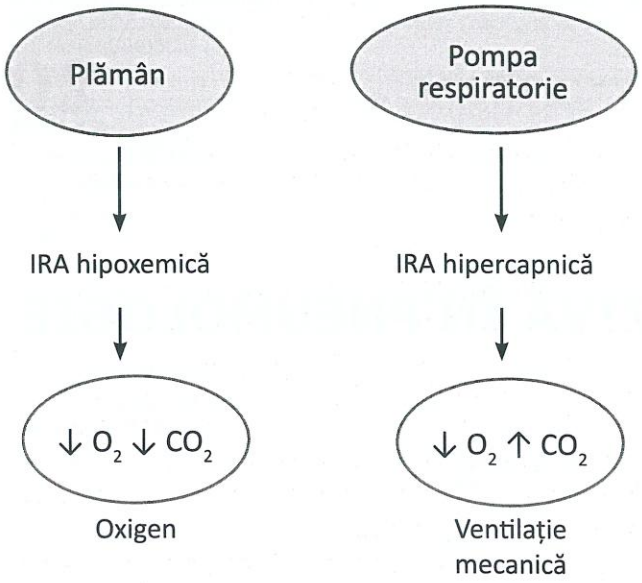


Fig.20.1. Mecanismele insuficienței respiratorii acute
IRA – Insuficiență respiratorie acută, O_2 – Oxigen, CO_2 – Dioxid de carbon

în stimularea diafragmului. VNI, în schimb, poate preveni intubația și riscurile sale inerente (inclusiv pneumonia secundară ventilației invazive, stenoza traheală și complicațiile asociate sedării), păstrând în același timp funcții precum vorbitul și înghițitul. Cu toate acestea, ventilația non-invazivă prezintă unele dezavantaje, existând cazuri în care aceasta este ineficientă [1,2].

Terminologie

Este important să înțelegem terminologia utilizată în VNI. fig. 20.2 ilustrează parametrii de setare care sunt utilizați în configurarea VNI și relația lor cu ciclul respirator normal. Nu toate setările sunt necesare în toate modurile: diferitele moduri vor fi tratate mai detaliat, în această secțiune.

Presiunea inspiratorie pozitivă (IPAP – Inspiratory positive airway pressure)

Presiunea inspiratorie pozitivă aplicată asupra căilor respiratorii este presiunea administrată de ventilator în timp ce pacientul inhalează. Aceasta stabilește suportul presional (IPAP minus EPAP – Presiunea pozitivă expiratorie), care asistă inspirul și diminuează efortul respirator, generând creșterea volumul Tidal (VT), a volumului minut și ducând la îmbunătățirea schimbului gazos.

Presiunea expiratorie pozitivă (EPAP – Expiratory positive airway pressure)

EPAP este presiunea administrată de ventilator în timp ce pacientul expiră. EPAP ajută în primul rând la menținerea deschisă a căilor respiratorii superioare în somn, care poate fi importantă la

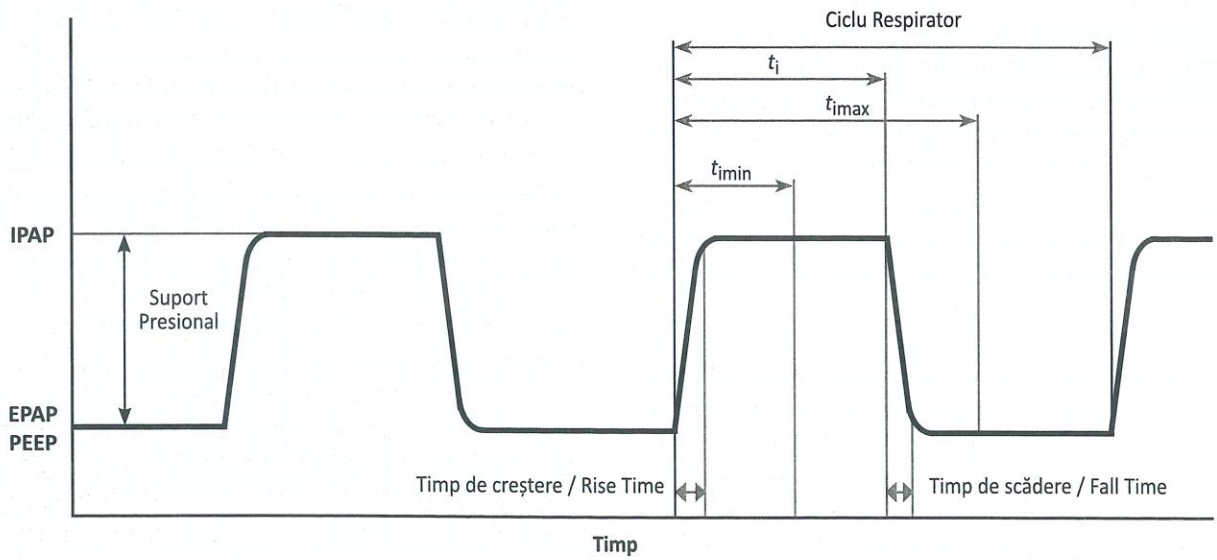


Fig.20.2. Parametrii ventilatori utilizați în Ventilația noninvazivă. *t_i – timp inspirator; t_{imax} – timp inspirator maxim: t_{imin} – timp inspirator minim; EPAP/PEEP – presiune pozitivă de expir; IPAP – Presiune pozitivă de inspir; ΔP – suport presional (IPAP-EPAP)*

pacienții cu afecțiuni care determină instabilitatea acestora (de exemplu, în sindromul de apnee în somn de tip obstructiv) și în al doilea rând la menținerea volumului pulmonar, îmbunătățind oxigenarea prin împiedicarea colabării alveolelor [4].

EPAP este necesar pentru a asigura un flux expirator suficient, permițând înlăturarea dioxidului de carbon din circuitul ventilatorului și prevenind reinhalarea lui. Unele ventilatoare permit clinicianului să stabilească un interval EPAP care ajustează nivelul EPAP aplicat ca răspuns la nevoile pacientului (auto-EPAP).

În cazul patologiilor pulmonare obstructive, EPAP este necesar pentru a depăși PEEP-ul intrinsec, reducând efortul respirator și maximizând triggeringul eficient al ciclului respirator.

Modurile de ventilație controlate în volum necesită ca medicul să stabilească un VT sau un volum minut ce urmează a fi livrat de ventilator în timp ce pacientul inhalează, în locul unei presiuni inspiratorii fixe. Acest mod de ventilatie este de obicei folosit la pacientii intubați oro-traheal, fiind profund influențat de apartitia leak-urilor neintenționale prin imposibilitatea etanșeizării perfecte a sistemului, precum în cazul VNI. Astfel au fost dezvoltate o serie de moduri hibride ce combină setarea presiunilor si a volumelor pentru a îndepărta dezavantajele unui mod sau altul (ex. AVAPS/average volume-assured pressure support – suport presional ajustat la volum mediu, IVAPS/intelligent volume assured pressure support – suport presional cu asigurarea volumului), care au rolul de a livra un volum Tidal prestabilit prin modificarea valorilor presionale.

Suportul presional (PS)

Suportul presional este diferența dintre IPAP și EPAP. El este răspunzător de asigurarea unei ventilații optime și de scăderea nivelului de dioxid de carbon [2,5].

Rata inspiratorie de rezervă/ de backup

În unele moduri de ventilatie, clinicianul poate stabili o rată respiratorie de backup pentru a asigura un nivel minim de ventilație pentru pacient. Dacă rata respiratorie spontană a pacientului scade sub acest nivel, ventilatorul va oferi respirații controlate pentru a se asigura că rata respiratorie minima setată este atinsă.

Acest lucru este important la pacienții a căror centru respirator prezintă modificări în timpul somnului (de exemplu, sindromul de hipoventilație centrală și în bolile neuromusculare). Unele ventilatoare permit clinicianului diverse moduri de ventilație (descrise mai târziu în această secțiune) pentru a stabili timpul inspirator (Ti).

Raportul inspir/expir

Timpul inspirator este timpul în care pacientul inspiră, iar cel expirator este timpul în care pacientului i se permite expirul. Raportul dintre acestea este raportul inspir/expir (I:E). În mod uzual, la un subiect sănătos acest raport are valoare de 1:2 secunde, astfel că, ciclul respirator durează în total 3 secunde, subiectul având o frecvență respiratorie de 20 respirații/minut.

Pe parcursul timpului inspirator, ventilatorul imprimă o presiune inspiratorie mai ridicată doar pentru un timp stabilit, indiferent de modelul respirator spontan al pacientului. Alte moduri de ventilație vor necesita setarea timpului inspirator - Ti minim și maxim [1,4,6].

Raportul inspir/expir variază în funcție de patologia pulmonară subiacentă a pacientului (patologie obstructivă sau restrictivă) și de rata respiratorie setată, așa cum este ilustrat în tabelul 20.1.

Volumul Tidal

Volumul Tidal (VT) numit și volumul curent, reprezintă volumul de aer utilizat de pacient în timpul unui ciclu respirator (inspir+expir). Acesta se calculează raportat la greutatea ideală prin formula 8-10 ml/kg. În condiții acute, există un tabel de conversie care facilitează calculul mai rapid al acestuia, raportat la înălțimea pacientului, așa cum este ilustrat în tabelul 20.2.

Trigger/Mecanism de declanșare

Pe măsură ce pacientul începe să inspire, ventilatorul detectează o schimbare a debitului sau a presiunii, care determină ventilatorul să treacă de la presiunea expiratorie la cea inspiratorie. Pierderile excesive la nivelul măștii (Leakurile neintenționale) pot afecta triggerul ventilatorului, deoarece pot provoca o presiune falsă suplimentară sau o scădere eronată a debitului, rezultând o declanșare automată. Leakurile pot duce de asemenea, la apariția unui

Tabel 20.1. Raportul inspir expir

Frecvența respiratorie (respirații/ minut)	I/E 1/3 Ti 25%	I/E 1/2 Ti 33%	I/E 1/1 Ti 50%
10	1.5 s	2 s	3 s
11	1.4 s	1.8 s	2.7 s
12	1.3 s	1.7 s	2.5 s
13	1.2 s	1.5 s	2.3 s
14	1.1 s	1.4 s	2.1 s
15	1.0 s	1.3 s	2.0 s
15	0.9 s	1.3 s	1.8 s
16	0.9 s	1.3 s	1.8 s
17	0.9 s	1.2 s	1.7 s
18	0.8 s	1.1 s	1.6 s
19	0.8 s	1.1 s	1.5 s
20	0.8 s	1.0 s	1.5 s
21	0.7 s	1.0 s	1.4 s
22	0.7 s	0.9 s	1.3 s
23	0.7 s	0.9 s	1.3 s
24	0.6 s	0.8 s	1.2 s
25	0.6 s	0.8 s	1.2 s

I/E – Raport inspir-expir; Ti – Timp inspirator

Tabel 20.2. Calculul Volumului Tidal raportat la înălțimea pacientului

Înălțime (m)	Volum Tidal (ml)
150	410
155	440
160	470
165	500
170	530
175	560
180	600
185	630
190	660

efort inspirator ineficient prin lipsa identificării efortului inspirator al pacientului. Unele ventilatoare permit practicianului să seteze sensibilitatea triggerului, cu scopul de a evita creșterea efortului respirator și de a crește complianța pacientului la VNI (mai exact creste complianta pacientului la VNI si scade efortul respirator) [4].

Ciclizarea

Pe măsură ce pacientul expiră, ventilatorul detectează o schimbare a debitului, ceea ce face ca ventilatorul să treacă la cea mai mică presiune expiratorie setată. Unele ventilatoare permit practicianului să seteze sensibilitatea ciclizării.

Timpul de creștere a presiunii (Rise time)

Acesta este timpul necesar pentru a ajunge la IPAP după inițierea fazei inspiratorii. Pacienții cu un necesar ventilator ridicat pot necesita un timp scurt de creștere, în special cei care au nevoie de un timp inspirator mai scurt și un timp expirator mai lung (de exemplu, pacienți cu boli pulmonare obstructive). La pacienții cu ritm respirator mai lent, cum ar fi pacienții cu deformări ale peretelui toracic, mărirea rise time-ului poate îmbunătăți confortul. Setarea unui rise time prea lung poate duce la o reducere a VT administrat pacientului. Rise time-ul este influențat de mai mulți factori, inclusiv complianța pulmonară, leakuri și patternul respirator al pacientului.

Timpul de scădere a presiunii (Fall time)

Acesta este timpul necesar pentru ca presiunea inspiratorie să scadă după ce ventilatorul trece la expir. Unele ventilatoare permit practicianului să stabilească timpul de scădere [1,5,6].

Moduri de ventilație

Presiunea pozitivă continua (CPAP)

CPAP asigură o singură presiune pe tot parcursul ciclului respirator. Strict vorbind, CPAP nu este VNI, deoarece nu susține în mod activ mușchii respiratori și nu ajută la livrarea VT. În cazul în care pacientul nu reușește să facă un efort respirator spontan, ventilatorul va continua să ofere o presiune constantă, care nu oferă asistență ventilatorie pacientului.

Ventilația cu suport presional (PSV)

PSV oferă sprijin suplimentar în timpul inspirului, scade efortul respirator și crește VT. În acest mod, practicantul selectează atât un IPAP, cât și un EPAP

pentru a fi livrate de ventilator. PSV poate fi furnizat în mod spontan sau spontan / controlat. În modul spontan, ventilatorul este declanșat doar de efortul respirator al pacientului pentru a furniza IPAP prestabilit printr-o creștere a fluxului inspirator al pacientului. Ventilatorul trece la expir când detectează o scădere a fluxului respirator al pacientului. Ventilatorul nu asigură nicio frecvență respiratorie de rezervă și nu sunt stabilite limite pentru timpul inspirator. Spre deosebire, în modul controlat, se stabilește o rată de backup, astfel încât, în cazul în care rata respiratorie a pacientului scade sub un anumit nivel prestabilit, ventilatorul va oferi un suport presional pentru atingerea ratei respiratorii de rezervă.

Moduri de ventilație și setări

Tabelul 20.3 ilustrează cele mai frecvent utilizate moduri de ventilație în practica clinică curentă și setările necesare aferente.

Livrarea de oxigen suplimentară

În ventilația noninvazivă se pot utiliza concentratoare de oxigen, care permit titrarea (ajustarea) și monitorizarea exactă a fracției inspiratorii de oxigen (FiO2) aplicate, precum și furnizarea de concentrații mai mari de oxigen. Unele ventilatoare au această capacitate; cu toate acestea, de obicei este necesar ca oxigenul să fie livrat în circuit sau la nivelul interfației (în cazul ventilatoarelor dotate cu supape speciale). Aceasta înseamnă că, concentrația de oxigen livrată este variabilă, deoarece este influențată de:

- locul unde este livrat oxigenul (concentrații mai mari se obțin de obicei atunci când oxigenul este livrat direct la nivelul măștii)
- setările ventilatorului
- tipul de port de expir
- patternul respirator al pacientului
- leakuri

Tabel 20.3. Moduri de ventilație utilizare frecvent în practica clinică

Mod de ventilație	EPAP	IPAP	Ti	Frecvență respiratorie de back-up	Volum Tidal
CPAP	X	–	–	–	–
S	X	X	–	Spontană, a pacientului	–
ST	X	X	X	X	X

Alarme

Ventilatoarele noninvazive au o gamă de alarme care pot fi setate, inclusiv alarme de joasă presiune care pot ajuta la detectarea deconectării sau a leakurilor excesive și alarme de înaltă presiune care sunt utile în modurile de presetare a volumului pentru a avertiza asupra presiunilor excesiv de mari care pot apărea dacă fiziologia unui pacient se schimbă astfel încât este dificil să se livreze un VT predefinit.

Alarmele de debit pot fi, de asemenea, presetate pe unele ventilatoare și permit ventilatorului să avertizeze medicul dacă există leakuri mari, obstrucția totală sau parțială a fluxului de aer. Deoarece există o mare varietate de indicații pentru suportul respirator noninvaziv, atât în condiții acute, cât și cronice, este important să fie setate alarme adecvate stării pacientului. De exemplu, un pacient dependent de ventilație va avea o nevoie mai mare de monitorizare mai atentă și de setarea intempensivă a alarmelor [7,8].

Interfața/ Masca

Interfețele conectează ventilatorul la pacient prin tubulatura circuitului și astfel permit livrarea coloanei de aer în căile respiratorii superioare și ulterior în plămâni. Alegerea unei interfețe adecvate este esențială pentru succesul VNI. Masca utilizată trebuie să asigure o etanșeitate bună și în același timp trebuie să fie tolerată de pacient. Interfețele pot fi clasificate, în linii mari, în șase categorii: măști nazale, canule nazale, măști oronazale, măști full-face (sau măști care acoperă complet fața), măști orale cu piese bucale și corturile/căștile Helmet (fig. 20.3) [9].

Cu excepția pieselor bucale și a căștilor/corturilor Helmet, majoritatea interfețelor sunt realizate dintr-o componentă moale și un cadru de mască. În mod normal, acestea sunt fixate cu un cadru pentru cap, articole pentru acoperirea capului sau curele Velcro, cleme sau cârlige. Astăzi, putem alege dintr-o gamă largă de interfețe disponibile în comerț, iar diferitele tipuri, forme, materiale, dimensiuni și accesorii permit găsirea unei interfețe adecvate pentru aproape fiecare pacient. Măștile individualizate

Masca oronazală
Acoperă gura și nasul
Subtip special: mască hibridă (o combinație între canula nazală și masca orală)
Cu sau fără distanțier pentru frunte

Masca nazală
Acoperă nasul în întregime dar nu și gura
Cu sau fără distanțier pentru frunte

Masca orală și piesele bucale
Plasată între buzele pacientului
Piesele bucale au diferite grde de flexibilitate și sunt fixate prin sigilarea buzelor sau de către dinți
Măștile orale pot avea și accesorii pentru cap ca și sistem de securitate

Masca care acoperă toată fața / Full-Face
Numită și mască facială totală, cefalică sau mască integrală
Acoperă gura, nasul și ochii și sigilează perimetrul feței

Pernuțele nazale
Subtipul măștilor nazale sau canulei nazale
Aplicate la exteriorul narilor

Cască Helmet
Glugă transparentă cu guler
Acoperă în întregime capul și gâtul total sau parțial, fără a avea contact cu capul
Are cel puțin 2 porturi
Majoritatea Helmet-urilor au o valvă anti-asfixie

Fig.20.3. Principalele tipuri de interfețe utilizate în Ventilația non-invazivă (adaptat după ERS Handbook – Non-invasive ventilation [1])

sunt o altă opțiune și pot fi utile pentru pacienții cu o fizionomie particulară. În alegerea inițială a interfeței există o multitudine de aspecte care trebuiesc a fi luate in considerare, precum: modul de setare a VNI, disponibilitatea interfețelor și factori legați de pacienți, precum și aspecte de siguranță, experiența personalului și costurile. Toate interfețele pot fi utilizate pentru a trata insuficiența respiratorie și nu există suficiente dovezi în literatura de specialitate pentru a oferi recomandări generale către un singur tip de interfață în ceea ce privește toleranța sau eficacitatea. Fiecare tip de interfață are avantaje și dezavantaje, iar cea mai potrivită interfață va depinde de situație și de caracteristicile individuale ale pacientului (table 20.4) [1,7].

Măștile VNI sunt furnizate ca măști ventilate sau neventilate. Măștile ventilate au găuri integrate în cadrul măștii sau un cot pivotant pentru a elimina

Tabel 20.3. Comparație între masca nazală și oronazală (*Uneori cunoscute ca și măști faciale*)

Aspect	Mască oronazală	Mască nazală
Leakuri la nivelul gurii	Nu	Da
Respirație orală	Posibilă	Scade calitatea VNI
Spațiu mort	Crescut	Scăzut
Interfața de primă alegere	În cazurile acute	În cazurile cronice
Comunicarea	Redusă	Posibilă
Alimentat și hidratare orală	Nu	Posibile
Expectorație	Nu	Posibilă
Riscul de aspirație	Crescut	Redusă
Risc de aerofagie	Crescut	Redusă
Claustrofobie	Crescut	Redusă
Comfort	Scăzut	Crescută

dioxidul de carbon și pentru a preveni inspirul acestuia. Măștile fără aerisire nu au deschidere și necesită o opțiune separată pentru eliminarea dioxidului de carbon din circuit, de exemplu o valvă de expir. Este important să fim conștienți de interfața și circuitul utilizat. Prin urmare, înainte de începerea VNI, ar trebui identificată metoda de eliminare a dioxidului de carbon, asigurată permeabilitatea acesteia și verificată compatibilitatea circuitului și a interfeței.

Alte considerații de siguranță includ:

- riscul de asfixiere în caz de vărsături
- riscul de asfixiere în caz de defecțiune a ventilatorului
- nivelul de conștiență și capacitatea pacientului de a îndepărta masca în mod autonom
- transmiterea potențială a bolii

În cazul măștilor nazale și a căștilor Helmet, riscul în caz de vărsături sau defecțiuni ale ventilatorului este de obicei mai mic, dar pacienții care folosesc măști oronazale ar trebui fie să poată să își îndepărta masca singuri, fie să poată apela pentru ajutor imediat, fie să beneficieze de o monitorizare mai atentă. Măștile ventilate care acoperă gura și nasul și majoritatea căștilor sunt de obicei echipate cu o supapă anti-asfixiere care se deschide în caz de defecțiune neașteptată a ventilatorului. Aceste supape nu trebuie niciodată obstrucționate intenționat [8,9].

VNI este o procedură generatoare de picături provenite din căile respiratorii (droplets) care pot expune lucrătorii din domeniul sănătății la un risc infecțios. Dacă VNI trebuie inițiat pacienților cu boli contagioase, utilizarea unei măști neventilate oronazale cu un circuit de tuburi fără aerisire și filtru poziționat la supapa de expir poate reduce răspândirea în mediul înconjurător. Interfețele sunt disponibile ca versiuni de unică folosință sau reutilizabile. Interfețele de unică folosință sunt utilizate în principal pentru episoade mai scurte de VNI în contextul acut (de exemplu, în sălile de urgență, în compartimentul de anestezie și terapie intensivă sau în camerele de recuperare postoperatorie).

O trecere la o mască pentru utilizare pe termen lung ar trebui luată în considerare dacă VNI trebuie prelungită; masca pentru VNI pe termen lung impune un auto-management riguros, poate fi utilizată pe perioade mai lungi, necesită o îngrijire adecvată și permite o distribuire mai egală a presiunii la nivelul feței [9].

Interfețele diferă în setările acute și cronice (fig. 20.4). În insuficiența respiratorie acută, prioritatea este de a realiza rapid o ventilație eficientă, pacientul putând tolera interfața. În această situație, majoritatea pacienților prezintă dispnee de repaus și tahipnee. Pacienții au de obicei un pattern respirator oral, pentru a ocoli rezistența mai mare de la nivelul nasului. Acest lucru poate duce la apariția leakurilor la nivelul gurii și poate compromite eficacitatea ventilației dacă se folosesc măști nazale.

De aceea, în insuficiența respiratorie acută se începe de obicei cu o mască oronazală, facială (mască facială totală) sau cort Helmet, dar acestea sunt adesea a doua alegere din cauza costurilor mai mari, a necesității de a avea personal experimentat și a unui nivel mai ridicat de monitorizare. După montarea acesteia, se verifică leakurile neintenționale, circuitul, asincronismul ventilator-pacient, setările ventilatorului și se ajustează dacă este necesar. În cazul în care pacientul nu are o complianță adecvată la VNI, dar încă este candidat pentru VNI se încearcă o interfață alternativă. În cazul în care acesta este compliant, se verifică posibilele efecte adverse și se monitorizează îmbunătățirea clinică.

În cazurile cronice există mai mult timp pentru a alege cea mai potrivită interfață pentru pacient. În cazul insuficienței respiratorii cronice, se începe VNI cu mască nazală sau cu cea aleasă de pacient și de asemenea se verifică leakurile neintenționale, asincronismul, circuitul și setările ventilatorului. Dacă în acest caz nu există complianță la VNI se încearcă alte tipuri de interfețe, iar în cazul în care complianța rămâne scăzută se ia în considerare o mască personalizată.

Doar câteva studii au comparat diferite interfețe în insuficiența respiratorie acută, dar măștile oronazale au fost asociate cu o îmbunătățire mai rapidă a gazelor sangvine și cu un eșec mai redus al VNI, în timp ce măștile nazale au fost adesea mai bine tolerate pe termen lung.

Pacienții pot încerca de obicei interfețe diferite și cu excepția căștilor Helmet, toate celelalte tipuri de

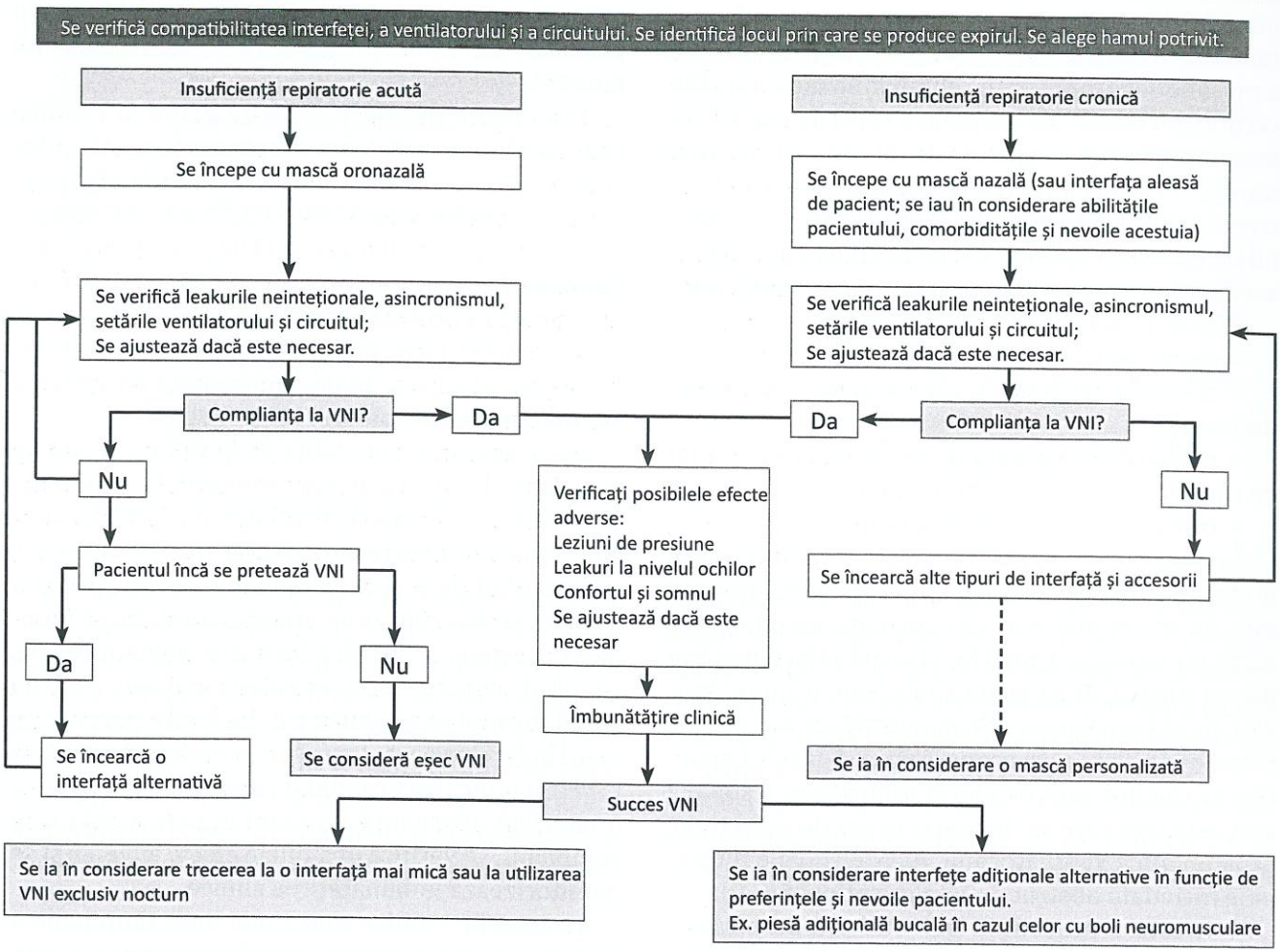


Fig.20.4. Strategia de alegere a interfeței în insuficiența respiratorie acută și cronică (adaptat după ERS Handbook – Non-invasive ventilation [1])
VNI – Ventilație non-invazivă

interfețe sunt utilizate în VNI pe termen lung pentru insuficiența respiratorie cronică. Măștile mai mici sunt adesea folosite în aceste cazuri și este adecvat să se utilizeze VNI o mască nazală, cu excepția cazului în care:

- pacientul prezintă anumite patologii la nivel nazal
- pacientul nu poate ține gura închisă (de exemplu, din cauza slăbiciunii musculare)
- pacientul dorește să folosească o mască care acoperă gura și nasul.

În plus față de o adaptare bună a măștii, este de asemenea important ca interfața să răspundă nevoilor pacientului și să nu interfere cu rutina zilnică și cu obiceiurile de somn. Măștile ar trebui să fie ușor de aplicat și de îndepărtat de către pacient sau aparținători. Curelele cu eliberare rapidă care pot fi așezate cu o singură mână reprezenta o opțiune dacă pacientul are o funcție motorie afectată. În plus, unele măști permit purtarea mai facilă a ochelarilor de vedere. Pacienții care au nevoie de VNI timp de > 12 ore pe zi sau care prezintă riscul de apariție a leziunilor de presiune pot beneficia de tipuri diferite de interfețe.

Indiferent de situația clinică și de tipul de interfață selectat, acestea ar trebui să fie întotdeauna alese

conform dimensiunii corecte și cu un sistem de fixare corect dimensionat și adecvat, pentru a îmbunătăți confortul și pentru a reduce efectele secundare neplăcute, cum ar fi pierderile de la nivelul măștii sau leziunile cutanate care apar datorită presiunii. Este încurajată utilizarea șabloanelor de dimensionare (de obicei furnizate de producător) [1,9].

În cazul leakurilor crescute eficacitatea VNI este afectată și totodată apare asincronismul pacient-ventilator, asfel că remontarea sau schimbarea interfeței poate rezolva aceste situații. Majoritatea ventilatoarelor proiectate pentru VNI pot compensa leakurile, iar acestea pot fi tolerate în mare parte dacă nu irită pacientul (de exemplu, ochii sau zgomotul dat de aparat) sau dacă nu perturbă somnul acestuia.

Strângerea excesivă a curelelor măștilor trebuie evitată, deoarece va provoca disconfort și ar putea duce la aparitia leziunilor cutanate. Leakurile pot fi reduse cu ajutorul accesoriilor, de exemplu curele de bărbie în cazul leakurilor de la nivelul gurii sau folosirea pansamentelor dermice pentru a îmbunătăți etanșeitatea. Acestea din urmă sunt, de asemenea, utile pentru a proteja pielea prin reducerea presiunii și a frecării excesive în timpul VNI. Pentru pacienții cu anatomie proeminentă sau cu risc de apariție a ulcerelor de presiune, pot fi folosite măști cu perne mai moi. Un distanțier reglabil pentru frunte sau uneltele cu cap multipunct pot ajuta, de asemenea, la distribuirea presiunii mai uniformă pe față și la reducerea presiunii pe puntea nasului. Reevaluările periodice ale potrivirii măștii și ale efectelor secundare sunt esențiale pentru a oferi o VNI confortabilă și de succes. Patternurile respiratorii se modifică odată cu vârsta și recomandările pentru adulți nu pot fi indicate și în VNI pediatric [1,7,8].

Conform Ghidului Societății Europene respiratorii, pacienții care pot beneficia de VNI pot fi selectați ținând cont de următoarele considerații:

- Trebuie determinată indicația pentru ventilația non-invazivă în general. Semnele clinice importante sunt: detresă respiratorie, respirație rapidă superficială, tahipnee și utilizarea musculaturii accesorii.
- Utilizarea VNI ar trebui să se bazeze pe dovezi (de exemplu, exacerbarea hipercapnică acută a BPOC sau edemul pulmonar cardiogen acut).
- Pacientul nu trebuie să aibă contraindicații pentru VNI, cum ar fi: necesitatea unei căi respiratorii artificiale pentru protecția căilor respiratorii (de exemplu, aspirație masivă); incapacitatea de potrivire a unei interfețe; o severitate ridicată a bolii (de exemplu, stop respirator); un pacient necooperant; insuficiență multisistemică.
- Pacienții nu ar trebui să sufere de diagnostice în care s-a demonstrat că VNI nu este eficient (de exemplu SDRA severă, rapid progresivă).
- Dorințele pacientului și directivele anticipate ar trebui, de asemenea, luate în considerare; unii pacienți decid să nu primească VNI.
- În toate cazurile, decideți în prealabil ce veți face dacă VNI nu este eficient: pacientul este potrivit pentru intubație oro-traheală și ventilație invazivă sau VNI este utilizat în scopul îngrijirii paliative? [1]

În ultimii ani, VNI a devenit din ce în ce mai utilizat în practica clinică în tratamentul multiplelor patologii pulmonare. Principalele sale indicații sunt în: Bronhopneumopatia obstructivă cronică, sindromul de obezitate-hipoventilație, bolile neuromusculare, insuficiența respiratorie hipercapnică datorată altor patologii obstructive (astm bronșic, fibroză chistică (FC), bronșiectazii non-FC, bronșiolită, boli pulmonare interstițiale), edemul pulmonar acut cardiogenic.

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) și VNI

BPOC este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate în lume, ale cărei efecte economice și sociale sunt substanțiale și în creștere. Datele despre prevalență și morbiditate subestimează, de fapt, incidența BPOC, deoarece boala rămâne de obicei nediagnosticată până în momentul când devine aparentă clinic și moderat avansată.

Exacerbarea BPOC se traduce prin modificarea acută a dispneei de fond a pacientului, tuse și/sau spută mai accentuată decât variabilitatea zilnică, suficientă pentru a necesita schimbarea tratamentului. Cauza exacerbării poate fi infecțioasă sau noninfecțioasă.

Exacerbarea BPOC conduce la hipoxemie progresivă cu semne ca tahipnee, tahicardie, valori crescute ale tensiunii arteriale, cianoză, alterarea statusului mental.

Insuficiența respiratorie cronică la pacienții cu BPOC se referă fie la insuficiența pulmonară cronică, fie la insuficiența ventilatorie cronică. Insuficiența pulmonară cronică se caracterizează prin hipoxemie și poate fi tratată cu succes prin oxigenoterapie pe termen lung. Prin contrast, hipercapnia este semnul caracteristic al insuficienței ventilatorii.

Insuficiența respiratorie hipercapnică în BPOC poate apărea fie în mod acut, fie cronic. În timpul exacerbării acute, dezvoltarea acută a hipercapniei este asociată cu acidoză respiratorie. Prin contrast, dacă insuficiența respiratorie hipercapnică dezvoltă retenție renală cronică a bicarbonatului la nivel renal are ca scop compensarea acidozei respiratorii.

Ventilația non-invazivă intermitentă cu presiune pozitivă în exacerbările acute ameliorează gazele sangvine și pH-ul sangvin, scade mortalitatea intraspitalicească, scade necesitatea ventilației mecanice și a intubării, dar și durata spitalizării [3].

Exacerbarea în BPOC

Indicațiile VNI în managementul insuficienței respiratorii cronice acutizate din exacerbarea acută a bronhopneumopatiei obstructive cronice sunt bine stabilite (fig. 20.5).

Indicațiile VNI în exacerbarea acută a BPOC [3]

- După o oră de la inițierea terapiei medicamentoase standard, inclusiv oxigenoterapie cu un target al saturatiei de 88-92%, dacă $PaCO_2$ (presiunea parțială a dioxidului de carbon sangvin) > 6kPa (45mmHg), atunci:
  - pH > 7.35 înseamnă că VNI nu este indicat
  - pH < 7.35 înseamnă că VNI este indicat
- Un pacient va evita intubarea pentru fiecare 10 tratați dar 80% se vor ameliora fără VNI.
- Dacă un pacient este reticent să utilizeze VNI, este recomandat să se repete gazometria arterială la 1-2 ore pentru a stabili dacă pacientul este unul din cei 80% care își vor reveni doar cu tratament conservativ. Atunci:
  - pH < 7.30 înseamnă că VNI este indicat
- Starea a 50% din pacienți se va deteriora până în punctul care intubarea endotraheală ar trebui considerată; chiar dacă pacientul este reticent la folosirea VNI, ar trebui încurajat să o folosească/ utilizeze.

Trialurile clinice randomizate efectuate în diferite țări și în diferite condiții clinice au arătat în mod constant că VNI are avantaje pe termen scurt: o spitalizare mai scurtă în secția de Terapie Intensivă, o rată de readmisie în spital în anul următor mai mică și o necesitate scăzută de inițiere a oxigenoterapiei pe termen lung.

Insuficiența respiratorie acută hipercapnică cauzată de o exacerbare acută a BPOC este cea mai frecventă indicație pentru aplicarea VNI. În fig. 20.5 este prezentat un algoritm pentru aplicarea VNI, pe baza valorilor pH-ului și a semnelor clinice [3].

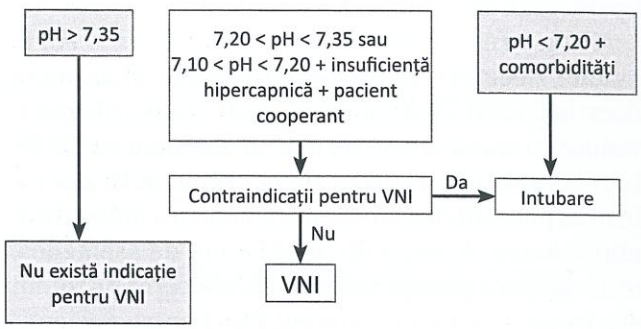


Fig.20.5. Indicații inițiere VNI în exacerbarea acută a BPOC

Când trebuie oprit VNI? În esență, VNI trebuie oprită dacă este ineficientă (adică a eșuat), dacă pacientul prezintă semne clinice de deteriorare în ciuda VNI sau dacă pacientul nu mai necesită acest lucru. În cazurile de ineficiență a VNI, semnele clinice care sunt doar echivoce la prezentare devin mai predictive pentru eșec dacă persistă după 2 ore de VNI. Astfel, este important să se evalueze simptomele clinice și parametrii la 1-2 ore după inițierea VNI pentru a identifica răspunsul la terapie. Rezultatele gazelor arteriale din sânge, frecvența respiratorie, statusul hemodinamic, nivelul dispneei și vigilenței sunt variabile ușor de monitorizat care indică succesul sau eșecul VNI în insuficienta respiratorie acută. Astfel, indicatorii de eșec precoce al VNI sunt:

- creșterea $PaCO_2$
- scăderea pH-ului sangvin

- scăderea PaO_2 (presiunea parțială a oxigenului) și a volumului Tidal
- agravarea dispneei
- tahipnee
- tahicardie
- deteriorarea statusului cognitiv [1,3].

Cu toate acestea, VNI reprezintă o opțiune între lipsa suportului ventilator și suportul complet administrat invaziv printr-un tub endotraheal. Este complementar, nu o alternativă. Criteriile de selecție a pacientului și evoluția inițială a pH-ului sangvin determinat prin gazometrie arterială sunt cei mai importanți predictori ai evoluției pacientului cu exacerbare acută a BPOC. Oxigenoterapia necontrolată poate duce la agravarea hipercapniei și a acidozei la persoanele cu risc și s-a dovedit a fi asociată cu o nevoie crescută de intubație endotraheală și de admitere în secțiile de Terapie Intensivă.

Într-un trial clinic randomizat efectuat în cazul pacienților cu exacerbare acută a BPOC ce au fost transferați în unitățile sanitare cu ambulanța, mortalitatea a fost semnificativ mai mare la pacienții cărora li s-a administrat oxigen cu debit crescut, decât la cei la care a fost titrat pentru a obține o saturație de oxigen de 88-92%. Aproximativ 20% dintre pacienții care prezintă acidoză respiratorie la sosirea în departamentul de urgență își corectează pH-ul într-un interval de timp acceptabil dacă li se administrează terapia medicală standard, incluzând oxigenoterapia controlată corespunzător și prin urmare, acesta ar trebui să reprezinte terapia inițială. Dacă după 1 oră, pacientul rămâne acidotic (pH < 7.35), nu trebuie întârziată inițierea VNI [1,3,10].

Există puține contraindicații absolute pentru VNI. Pentru comă, care anterior a fost considerată o contraindicație, s-a demonstrat ulterior că rezultatul VNI este la fel de bun ca și în alte grupuri de pacienți [1,11]. Prin urmare, este mai bine să se ia în considerare unele situații ca fiind justificate de o monitorizare și îngrijire special:

- Arsuri faciale, intervenții chirurgicale recente ale feței sau căilor aeriene superioare sau traumatisme faciale
- Vărsături
- Obstrucție fixă a căilor aeriene superioare
- Pneumotorax nedrenat
- Chirurgie recentă de tract gastrointestinal superior
- Incapacitatea de a proteja căile respiratorii
- Secreții respiratorii abudente
- Hipoxemie care pune viața în pericol
- Instabilitate hemodinamică necesitând medicație inotropă/vasopresoare
- Confuzie/Agitatie psiho-motorie
- Ocluzia intestinală

Monitorizarea

Pacienții trebuie monitorizați, deoarece o parte dintre aceștia se pot deteriora în ciuda VNI. Saturația oxigenului trebuie monitorizată continuu prin pulsoximetrie și deși nu există dovezi directe ale studiilor clinice, saturația de oxigen vizată rămâne de 88-92%. Într-adevăr, într-un studiu amplu din China, în care VNI a fost inițiat la 24-48 de ore de la internare, a fost observată o reducere a ratei de intubație endotraheală chiar și la pacienții non-acidotici.

Astfel, monitorizarea VNI în exacerbarea acută a BPOC este:

- Continuă
  - Saturația în oxigen
  - EKG, dacă pacientul este tahicardic sau dacă există semne de aritmie
- Intermitentă
  - Gazometrie arterială
  - Înregistrarea frecvenței respiratoria
  - Observarea leakurilor din jurul interfeței
  - Observarea sincronismului pacient-ventilator.

Pacienții necesită determinarea intermitentă a gazelor arteriale din sânge, frecvența recoltării depinzând de severitate, pacientul cu o acidoză mai severă necesitând prelevarea de probe arteriale mai regulată. Frecvența respiratorie trebuie evaluată în mod regulat. O îmbunătățire a pH-ului și o scădere a frecvenței respiratorii sunt markeri ai unui rezultat reușit al VNI. În mod similar, o îmbunătățire a scorurilor Glasgow și APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) este predictivă pentru un rezultat favorabil [1,12].

Pentru a asigura funcționarea optimă a VNI, ar trebui căutate și reduse la minimum leakurile din

jurul interfeței, iar pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru orice dovadă de asincronism între patternul respirator al pacientului și ventilator [12].

Cum se setează ventilatorul

Există o mare varietate de ventilatoare disponibile de la un număr variat de producători. Majoritatea sunt dispozitive bilevel. Personalul trebuie instruit asupra dispozitivului pe care îl utilizează; deși setările variază în funcție de dispozitivul utilizat, există câțiva parametrii care vor trebui setați pe toate aparatele.

Mulți pacienți consideră că senzația de presiune pozitivă aplicată pe căile respiratorii superioare este incomodă, iar toleranța poate fi îmbunătățită începând cu scăderea inițială a presiunilor, urmată de creșterea acestora o dată cu îmbunătățirea toleranței. Deseori va trebui să existe un compromise între confort și răspuns. Cu alte cuvinte, presiunea necesară pentru a obține răspunsul dorit poate costa disconfortul pacientului, care poate ajunge la un punct în care acesta nu va utiliza ventilatorul. Este mai bine să se obțină 80% din răspuns dar pacientul să tolereze VNI, decât să se depună eforturi pentru 100% și pacientul să refuze.

EPAP

Acesta este important pentru depășirea PEEP-ului intrinsec, reducerea efortului respirator ineficient și prevenirea reinhalării dioxidului de carbon prin eliminarea gazului expirat din mască. De obicei, ar trebui să fie setat la 5 cmH_2O și rareori să crească peste 8 cmH_2O.

IPAP

Aceasta ar trebui să înceapă de la 10 cmH_2O și să fie crescut, în funcție de confort și răspuns, la 15 cmH_2O și apoi, dacă este posibil, la 20 cmH_2O. Viteza cu care se face acest lucru va depinde de severitatea bolii. Pacientul trebuie apoi reevaluat cu o monitorizare atentă a frecvenței respiratorii și a presiunilor parțiale ale gazelor sangvine măsurate prin gazometria arterială.

Presiunile de inspir crescute pot determina asincronismul dintre pacient și ventilator și leakuri excesive. Astfel, titrarea presională (ajustarea presională „din aproape în aproape"/treptată) se face treptat sub monitorizare atentă, iar dacă este necesar, în cazuri selecționate, IPAP poate fi crescut până la maximul generat de ventilator.

Rata respiratorie de back-up/de rezervă

În cele din urmă, ar trebui setată o rată respiratorie de back-up/ de rezervă. Perioadele de apnee sunt rare la pacienții cu exacerbare acută a BPOC, care de obicei sunt tahipneici. Rata respiratorie de rezervă trebuie stabilită la 15 respirații/min.

Nu există o valoare inferioară de prag a pH-ului sub care VNI nu trebuie utilizat; cu toate acestea, cu cât pacientul prezintă o acidoză mai severă, cu atât este mai mare riscul de eșec al VNI.

Factorii de risc pentru eșecul VNI

- Tahipnee: 35 respirații/minut
- Acidoză metabolică pH < 7,25
- Leakuri excesive
- Agitație
- Secreții excesive
- Aderență slabă la terapie
- Insuficiență respiratorie acută hipoxemică
- Diagnosticul de SDRA sau pneumonie
- Vârsta > 40 ani
- Hipotensiune: tensiune arterială sistolică < 90 mmHg
- Raportul PaO_2/FiO_2 scăzut
- Simplified Acute Physiology Score < 34
- Nicio îmbunătățire inițială a pH-ului și a $PaCO_2$-ului, în primele 2 ore de la inițierea VNI
- Nicio îmbunătățire a oxigenării în prima oră de la inițierea VNI
- Tahipnee persistentă
- Hipercapnie persistentă

Indicatorii inițiali cheie de eșec VNI sunt reprezentați de: scăderea pH-ului, creșterea dioxidului de carbon, agravarea tahipneei sau a hipoxemiei. Eșecul poate fi clasificat în trei rubric:

a) Defecțiune tehnică. Aceasta se referă la eșecul de a realiza o ventilație non-invazivă adecvată. Cauzele includ setarea necorespunzătoare a ventilatorului sau, rareori, defecțiunea echipamentului

b) Eșecul „noninvaziv". Se referă la dificultăți în a monta interfața, fie legate de toleranța pacientului, de obicei datorită claustrofobiei, fie a incapacității de a obține o aplicare satisfăcătoare a măștii fără leakuri excesive.

c) Eșecul „ventilației". Vorbim de situația în care, în ciuda acceptării pacientului, leakuri minime și sincronizare bună pacient-ventilator, nu se poate ventila pacientul în mod adecvat. În caz de eșec „tehnic", problema ar trebui corectată și pacientul reevaluat la scurt timp după aceea [14].

Eșecul „noninvaziv" apare de obicei devreme, în timp ce există încă timp pentru ca terapia medicamentoasă (de exemplu administrare de corticosteroizi) să aibă efectul său complet, iar înlocuirea unei interfețe ineficiente cu una mai eficientă poate avea ca rezultat o ventilație reușită. Înainte de a se recurge la intubație, ar trebui încercate alte interfețe, diferite ca mărime și tip.

În schimb, eșecul „ventilației" apare de obicei mai târziu, moment în care terapia medicamentoasă a avut efectul maximal, iar înlocuirea unei interfețe care funcționează eficient cu o interfață diferită este puțin probabil să confere multe beneficii suplimentare. Eșecul tardiv al VNI apare de obicei la pacienții cu boală avansată și are un prognostic slab. Poate fi mai potrivit să se ia în considerare trecerea la o abordare paliativă. Cu toate acestea, stabilirea prognosticului pentru pacienții cu BPOC este notoriu dificilă și clinicienii subestimează probabilitatea de succes cu ajutorul ventilației invazive. Intoleranța pacientului la mască, leakurile excesive și asincronia dintre pacient și ventilator sunt cele mai frecvente cauze ale eșecului VNI. Înainte de a accepta că pacientul nu poate tolera o anumită interfață, este important să se stabilească dacă dimensiunea este corectă, este fixată bine în jurul capului și este utilizată în mod corespunzător [1,13].

Măștile pentru VNI sunt proiectate astfel încât pe măsură ce crește presiunea din interfață, suprafața măștii este presată plat pe față; paradoxal, dacă masca este aplicată prea strâns, acest efect se pierde; leakurile pot fi reduse prin strângerea curelelor pentru fixare. Asincronia pacient-ventilator este o consecință a unui trigger care a fost setat incorect (la unele ventilatoare, nu este posibil să se modifice sensibilitatea triggerului). Dacă observăm atent, putem vedea un decalaj între apariția inspirului ventilatorului și mișcarea exterioară a peretelui toracic. Acest lucru poate fi redus prin creșterea EPAP. Dacă pacientul primește un suport presional crescut, trebuie luată în considerare reducerea nivelului de IPAP. Alternativ, rata de rezervă poate fi mărită, dar trebuie acordată atenție la agravarea hiperinflației [14].

BPOC – utilizarea VNI la pacienții cronici

VNI pe termen lung administrat pe o mască nazală sau pe o masca oro-nazală este o opțiune terapeutică din ce în ce mai utilizată pentru a trata pacienții cu insuficiență respiratorie cronică hipercapnică care apare datorită unor etiologii diverse. În timp ce rolul VNI pe termen lung la pacienții cu boli restrictive toracice și cu patologie neuromusculară, precum și la cei cu sindrom de obezitate-hipoventilație este incontestabil, există încă dezbateri dacă VNI pe termen lung ar trebui indicat la pacienții cu insuficiență respiratorie cronică hipercapnică care apare în cazul pacienților cu BPOC. Această discuție se bazează pe observația mai multor trialuri clinice randomizate efectuate pe o perioadă îndelungată de timp, care nu au putut evidenția un efect pozitiv convingător asupra supraviețuirii pe termen lung.

În urma acestor studii, s-a concluzionat că nu există încă suficiente dovezi care să susțină aplicarea VNI de rutină la pacienții cu BPOC stabil. Cu toate acestea, autorii au adăugat că niveluri mai ridicate de IPAP, o mai bună complianță și $PaCO_2$ de bază mai ridicat par să îmbunătățească evoluția și prin urmare, să reducă aceste niveluri ridicate ale $PaCO_2$. În special, conceptul de utilizare a unor forme mai agresive de VNI care combină setări IPAP mai mari și rate respiratorii mai mari a fost demonstrată că ar oferi mai multe beneficii fiziologice și clinice. Această abordare a fost etichetată ca VNI de intensitate ridicată, în timp ce abordarea convențională care utilizează setări mai reduse, așa cum este descris mai sus, a fost etichetată ca VNI de intensitate scăzută [2,10].

Justificarea VNI și considerațiile fiziologice

Scopul fiziologic al VNI pe termen lung la pacienții cu BPOC și insuficiență respiratorie cronică hipercapnică este de a spori ventilația alveolară redusă și prin urmare, de a reduce nivelurile crescute de $PaCO_2$. Acest lucru, la rândul său, ar trebui să se traducă într-o reducere a simptomelor, cel mai important a dispneei. Alte simptome ale insuficienței

ventilatorii cronice care ar trebui să fie țintă pentru VNI sunt tulburările respiratorii din timpul somnului, infecțiile respiratorii recurente și simptomele secundară vasodilatației datorată hipercapniei (cefalee matinală, vasodilatație vizibilă la nivel conjunctival și edemele periferice). În plus, VNI pe termen lung în BPOC urmărește să îmbunătățească calitatea vieții legată de sănătate (HRQoL), rata exacerbărilor și în cel mai bun caz, supraviețuirea pe termen lung [1].

Impactul strategiei ventilatorii utilizate pentru VNI?

Așa cum am menționat mai devreme, setările valorilor la nivele scăzute ale ventilatoarelor utilizate cu forme asistate de ventilație și alegerea IPAP < 18 cmH_2O sunt destul de ineficiente din punct de vedere fiziologic și nu s-a demonstrat într-un mod convingător că îmbunătățesc rezultatul. În schimb, formele mai agresive de VNI s-au dovedit a avea rezultate superioare. De obicei, setările ventilatorului sunt crescute printr-o abordare etapizată a maximului tolerat individual, dacă este necesar sau la nivelul necesar pentru atingerea normocapniei. În acest scop, ventilația controlată cu niveluri IPAP ridicate, de obicei variind între 20-30 cmH_2O, este implementată în cadrul spitalizării și utilizată ulterior la domiciliu. Prin urmare, termenul de VNI „de mare intensitate" poate include diferite moduri și setări dacă vizează reducerea $PaCO_2$, dar de obicei este ales modul controlat pentru VNI pe termen lung. [7]

Cine sunt candidații pentru VNI pe termen lung?

În timpul unei stări stabile de boală, pacienților cu BPOC li se poate oferi VNI pe termen lung dacă au un diagnostic bine stabilit al bolii subiacente (BPOC), dacă au simptome și semne clinic de insuficiență respiratorie hipercapnică cronică și un scor al calității vieții redus, și dacă toate celelalte strategii conservatoare de tratament au fost deja stabilite (fig. 20.6).

BPOC – Bronhopneumopatie obstructivă cronică, $PtcCO_2$-Presiunea CO_2 măsurată transcutan, PaO_2 – Presiunea parțială sanguine a oxigenului, $PaCO_2$ – Presiunea parțială sanguină a dioxidului de cardbon

În majoritatea cazurilor, valorile $PaCO_2$ de referință de > 55 mmHg (7,33 kPa) sunt asociate cu o eficacitate mai mare a VNI.

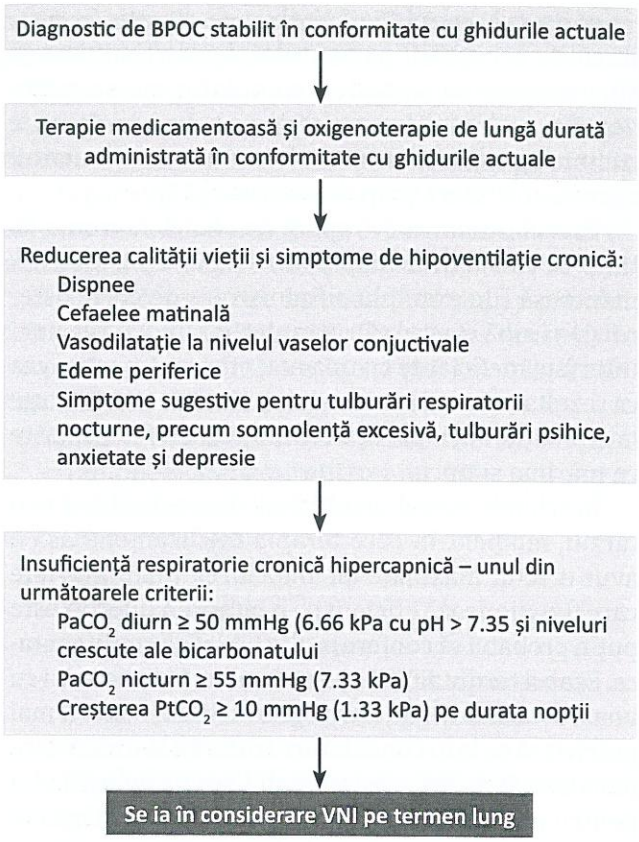


Fig.20.6. Indicații de inițiere VNI pe termen lung (adaptat după ERS Handbook – Non-invasive ventilation [1])

Pacienții cu BPOC internați cu insuficiență respiratorie hipercapnică acută și acidoză respiratorie datorată exacerbării acute, în special dacă au avut nevoie de ventilație mecanică, au o probabilitate mare de readmisie în spital și de asemenea, de deces, din cauza episoadelor recurente de insuficiență respiratorie hipercapnică acută. Pare rezonabil să se ia în considerare VNI la acești pacienți cu scopul de a evita respitalizarea și de a îmbunătăți prognosticul [1,15].

Abordarea practică a VNI pe termen lung la pacienții cu BPOC

În general, VNI ar trebui să fie inițiat într-o abordare etapizată la pacienții spitalizați, monitorizând în același timp gazele sangvine și parametrii vitali. Deși acest lucru ar putea necesita o procedură adaptată individual, etapele unice necesare pentru

inițierea VNI pe termen lung au o ordine tipică si anume:

- Utilizați VNI inițial pe timpul zilei, având ca scop principal obținerea toleranței pacientului.
- Începeți cu un mod controlat de ventilație și cu valori IPAP ușor mai reduse (în mod tipic între 12 și 16 cmH_2O).
- Creșteți treptat valorile IPAP până la 20-30 cmH_2O, asigurându-vă că pacientul are o complianță satisfăcătoare.
- Ulterior, creșteți rata respiratorie până la o rată apropiată de rata respiratorie spontană a pacientului pentru a stabili o ventilație controlată, dar evitați ratele respiratorii mult crescute deoarece apare riscul de hiperinflație dinamică.
- Setați EPAP astfel încât să combată hiperinflația intrinsecă (PEEP intrinsec) în concordanță cu confortul pacientului (de obicei la valori de 3-6 cmH_2O, mai crescute în cazul care asociază sindrom de apnee în somn de tip obstructiv) și, în mod similar setați un raport inspir: expir de 1:2 sau mai scăzut.
- Ulterior, administrați ventilația non-invazivă pe parcursul nopții, cu ajustarea individualizată a setărilor ventilatorului în funcție de confortul pacientului și de valorile gazelor sangvine nocturne.
- Ajustați setările parametrilor de VNI în conformitate cu toleranța pacientului, cu necesitatea scăderii valorilor presionale sau creșterea ratei respiratorii.

Cu toate acestea, schimbarea ordinii sau utilizarea unei abordări modificate poate crește uneori succesul sau poate să scadă durata spitalizării. În cele din urmă, eficacitatea VNI depinde, de asemenea, de complianța pacienților, obținându-se modificări mai substanțiale ale $PaCO_2$ la acei pacienți cu > 5 ore de ventilație pe noapte [1,7].

Efectele fiziologice ale VNI pe termen lung la pacienții cu BPOC

VNI este eficientă din punct de vedere fiziologic numai dacă setările ventilatorului sunt ajustate în mod corespunzător. Dacă se realizează o reducere a $PaCO_2$ în timpul VNI, acest lucru se va traduce printr-o reducere a $PaCO_2$ în timpul respirației spontane ulterioare. Acest lucru este atribuit în primul rând unei îmbunătățiri a patternului respirator, cu o creștere a VT. O reducere a $PaCO_2$ produce o creștere a pH-ului în timpul aplicării VNI. Acest lucru, la rândul său, permite rinichilor să elimine excesul de ioni de bicarbonat, care au fost acumulați de aceștia pentru a compensa acidoza respiratorie înainte de VNI. În plus, VNI care vizează normalizarea $PaCO_2$ este capabilă să îmbunătățească oxigenarea și funcția pulmonară. S-a sugerat că VNI are un efect asupra căilor respiratorii în aceste cazuri. Mecanismele posibile includ o reducere a edemului căilor respiratorii datorat creșterii $PaCO_2$.

Efectele clinice ale VNI pe termen lung la pacienții cu BPOC

VNI a fost utilizată în vederea îmbunătățirii simptomelor și a calității vieții, în timp ce aspectele fizice, funcționale, psihologice și sociale ale calității vieții sunt influențate în mod pozitiv de VNI. Din nou, setarea corectă a ventilatorului pentru a corecta hipercapnia este necesară pentru a oferi îmbunătățiri subiective. VNI pe termen lung are, de asemenea, potențialul de a îmbunătăți calitatea somnului și a performanței în timpul exercițiilor fizice. S-a demonstrat că VNI sporește succesul programelor de reabilitare atunci când este utilizată nocturn dar, de asemenea, s-a dovedit a îmbunătăți capacitatea de exercițiu atunci când este utilizată ca adjuvant în timpul activității fizice. Foarte important, s-a demonstrat că VNI pe termen lung a fost într-adevăr capabilă să îmbunătățească în mod semnificativ și substanțial supraviețuirea pe termen lung la pacienții cu BPOC și insuficiență respiratorie hipercapnică, prin utilizarea unor setările adecvate ale ventilatorului capabile să reducă valorile ridicate ale $PaCO_2$. Prin urmare, VNI pe termen lung are potențialul de a îmbunătăți prognosticul, dar numai dacă ventilația este eficientă din punct de vedere fiziologic [1,2,15].

Concluzie

Din ce în ce mai mult, datele disponibile susțin că VNI pe termen lung este benefică la pacienții cu BPOC care asociază insuficiență respiratorie cronică hipercapnică. În acest scop, totuși, trebuie alese setările ventilatorului capabile să reducă semnificativ valorile $PaCO_2$. De obicei, aceasta implică utilizarea presiunilor inspiratorii și a frecvențelor respiratorii mai mari decât cele utilizate anterior; această abordare a fost etichetată ca VNI de înaltă intensitate.

Dacă $PaCO_2$ este redus, VNI pe termen lung are potențialul de a îmbunătăți funcția pulmonară, toleranța la efort, calitatea vieții și supraviețuirea la pacienții cu BPOC [1].

Sindromul de obezitate - hipoventilație și VNI

Sindromul obezitate-hipoventilatie (SOH) reprezintă asocierea între obezitatea extremă și un grad de insuficiență respiratorie, cu creșterea diurnă (în special matinală) a concentrației dioxidului de carbon (hipercapnie) și scăderea concentratiei oxigenului în sânge (hipoxemie).

Sindromul de Obezitate-Hipoventilație este din ce în ce mai frecvent, având în vedere extinderea la nivel global a obezității. Deși prevalența reală în populație este necunoscută, se poate demonstra că un număr semnificativ de pacienți cu patologie medicală acută îndeplinesc criteriile pentru diagnosticarea SOH, deși acest lucru este adesea neevaluat și netratat [1,16].

Criteriile de diagnostic pentru SOH sunt reprezentate de:

- obezitate cu IMC (indice masă corporală) > 30 Kg/m^2;
- hipercapnie diurnă ($PaCO_2$ > 45 mmHg);
- hipoxie (PaO_2 < 70 mmHg) în absența unei afecțiuni pulmonare sau a musculaturii respiratorii subiacente.

Testele simple realizate la patul pacientului, cum ar fi pulsoximetria (SpO_2) și probele funcționale respiratorii, pot facilita diagnosticul de insuficiență respiratorie cronică. Mai exact, la pacienții obezi cu tulburări respiratorii pe durata somnului, o capacitate vitală forțată (FVC) < 3,5 L și un SpO_2 < 95% în timpul zilei la bărbați, iar un FVC < 2,3 L și un SpO_2 în timpul zilei < 93% la femei, ar trebui să reprezinte o indicație de măsurare a gazelor arteriale din sânge. În plus, dacă $PaCO_2$ este < 6 kPa (< 45 mmHg), dar nivelul excesului de bază este mai mare de 2 mmol/L−1, acesta poate reprezenta un stadiu incipient al insuficienței respiratorii cronice datorată obezității dacă au fost contabilizate toate celelalte cauze ale unei alcaloze metabolice. Ca parte a algoritmului diagnostic, pacienții vor fi supuși unei evaluări respiratorii nocturne pentru a putea clasifica tipul tulburării respiratorii de pe durata somnului. Investigațiile nocturne pot varia de la pulsoximetrie simplă și capnometrie la poligrafie respiratorie sau la polisomnografie (PSG) cu montaj complet. O serie de ghiduri clinice recomandă utilizarea PSG completă pentru a diagnostica tulburările respiratorii pe parcursul somnului datorate obezității, dar, pe baza dovezilor actuale, multe centre au stabilit eficacitatea diagnostică și terapeutică a monitorizării prin poligrafie cardio-respiratorie nocturnă [17].

În ciuda morbidității și mortalității recunoscute a pacienților care prezintă insuficiență respiratorie acută decompensată datorată obezității, aceasta rămâne sub reprezentată în cercetările primare și în ghidurile privind VNI. Aproximativ 50% dintre pacienții care prezintă SOH decompensat vor avea o altă patologie acută contributivă, cum ar fi pneumonie, insuficiență cardiacă, tromboembolism venos sau sepsis. Cealaltă jumătate dintre acești pacienți prezintă insuficiență respiratorie cronică decompensată.

Exacerbarea acută în SOH

Pacienții care prezintă insuficiență respiratorie cronică acutizată secundară SOH pot fi tratați cu succes prin VNI și acesta ar trebui să fie modul preferat de suport ventilator, cu excepția celor cu patologii severe sau a celor cu alte disfuncții de organ asociate la care intubația endotraheală și ventilația mecanică în secțiile ATI este mandatorie. Este important să recunoaștem că prognosticul la pacienții cu insuficiență multi-organică decompensată rămâne precar. Mai mult, gestionarea insuficienței respiratorii datorată obezității exclusiv prin oxigenoterapie este puternic descurajată din cauza agravării ulterioare a insuficienței respiratorii hipercapnice. VNI este mai probabil să eșueze la pacienții cu obezitate morbidă (IMC > 60 kg/m^2), la cei cu o complianță precară și la acei pacienți care au un răspuns inițial precar la VNI. Este esențial ca acești pacienți să fie supuși unei evaluări atente a riscurilor și să se administreze VNI în cel mai adecvat cadru clinic, care depinde de echilibrul dintre riscul de succes sau eșec al VNI.

Există puține date care să susțină strategii specifice de VNI în gestionarea SOH acut decompensat

astfel că de cele mai multe ori este necesară o echipă multidisciplinară cu experiență, pentru aplicarea sa cu succes. Cu toate acestea, o cerință a aplicării VNI este de a controla obstrucția căilor respiratorii superioare și de a depăși fatigabilitatea musculaturii respiratorii și în consecință, sunt necesare valori EPAP si IPAP mai ridicate. Mai exact, EPAP ar trebui să fie setat începând cu valoarea de 6 cmH_2O și titrat cu câte 2 cmH_2O (setări uzuale 8-10 cmH_2O), pentru a optimiza mecanica respiratorie prin modificarea volumului pulmonar, precum și pentru depășirea obstrucției căilor respiratorii superioare pentru a reduce efortul respirator. IPAP trebuie titrat începând cu presiuni de 16 cmH_2O și se titrează progresiv cu 2 cmH_2O (setări uzuale 18-24 cmH_2O) pentru a asigura o excursie satisfăcătoare a peretelui toracic cu oxigen suplimentar titrat la nivele scăzute pentru a atinge saturații între 88% și 92%. Timpul inspirator trebuie setat între 1,2 s și 1,4 s, în conformitate cu disfuncția ventilatorie restrictivă a pacientului, iar rata respiratorie de backup trebuie stabilită astfel încât să fie asigurată o ventilație adecvată în timpul somnului. Se recomandă o rată de rezervă țintă între 12 și 14 respirații/min. Detaliile titrării VNI sunt prezentate în fig. 20.7 [1, 16,17].

Pentru a oferi un astfel de suport ventilator non-invaziv, o mască oronazală este interfața preferată în setarea acută pentru a reduce leakurile neintenționale și a maximiza ventilația. Interfața ar trebui fie să aibă dimensiuni individualizate și să fie montată de personal experimentat pentru a reduce riscul de leziuni ulcerative ale piramidei nazale în

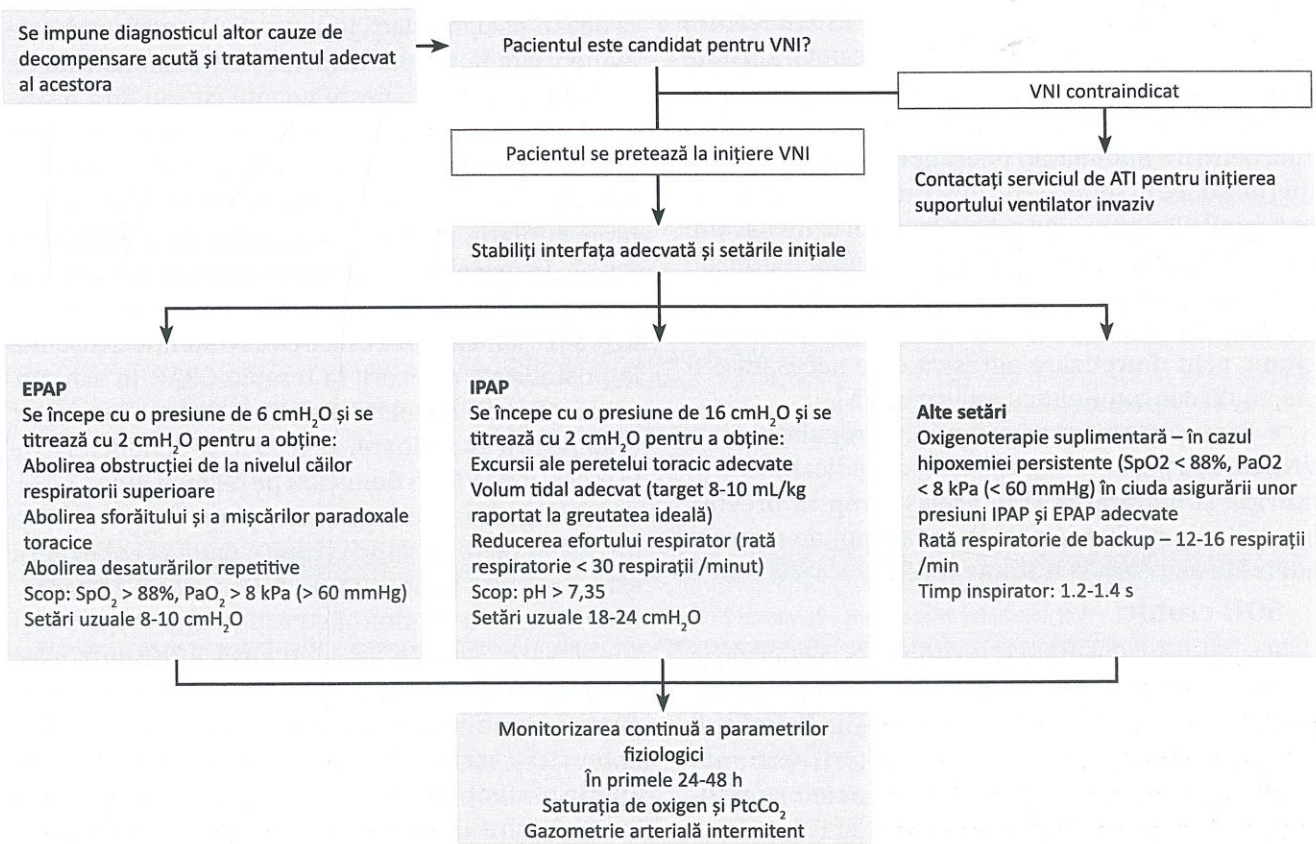


Fig.20.7. Algoritm de inițiere VNI în SOH acut (adaptat după ERS Handbook – Non-invasive ventilation [1])
VNI – Ventilație non-invazivă, EPAP – Presiune expiratorie pozitivă, IPAP – Presiune inspiratorie pozitivă, VT – Volum Tidal, $PtcCO_2$ – Presiunea CO_2 măsurată transcutan, SpO_2 – Saturația oxigenului, PaO_2 – Presiunea parțială sanguină a oxigenului

timpul terapiei și pentru a optimiza confortul pacientului. Durata tratamentului trebuie să fie continuă în primele 24-48 de ore, cu pauze scurte pentru administrarea medicației orale, igiena orală, hidratarea și nutriția. Când s-a obținut stabilitatea clinică, scăderea numărului de ședințe VNI (Weaning) de la 24 de ore pe zi continuu până la utilizarea doar pe durata nopții poate fi realizată numai cu monitorizare cardiorespiratorie continuă și apoi intermitentă. La pacienții fără diagnostic preexistent de insuficiență respiratorie secundară obezității, necesită a fi excluse alte cauze de insuficiență respiratorie cronică prin efectuarea poligrafiei cardiorespiratorii nocturne, testarea funcției pulmonare și investigații imagistice, conform recomandărilor standard [1].

Sfaturi practice

- Interfața inițială VNI ar trebui să fie o mască oro-nazală sau o mască facială totală (full face mask).
- În perioada inițială acută, când este necesară VNI continuu diurn și nocturn, setările pot fi ajustate pentru a îmbunătăți toleranța diurnă. De exemplu, niveluri mai scăzute de EPAP pot fi aplicate în timpul zilei pentru a îmbunătăți toleranța, deoarece sindromul de apnee în somn de tip obstructiv nu apare decât în timpul somnului, iar rata respiratorie de backup poate fi redusă sau modul spontan poate fi utilizat.
- Optimizarea medicației comorbidităților cardio-respiratorii și în special al cordului pulmonar cronic prin diuretizare agresivă este necesară a fi efectuată concomitent cu aplicarea VNI.
- Este necesar a asigura pauze regulate de la VNI, care să permită administrarea medicației orale, nutriția și hidratarea și în același timp să prevină leziunile de piramidă nazală, cu scopul de a crește aderența acestora la tratament [2].

SOH cronic

Pacienții cu obezitate și insuficiență respiratorie cronică sunt un grup din ce în ce mai frecvent de pacienți cu indicație de VNI la domiciliu. Există trei modele distincte de tulburări respiratorii pe durata somnului, care se disting ușor prin metode non-invazive de diagnostic, iar acestea necesită abordări.

Modelele observate sunt:

a) SASO sever izolat, în care răspunsul hiperpneic post-apnee este insuficient pentru a elimina nivelul crescut de dioxid de carbon determinat de evenimentul obstructiv

b) SOH izolat, unde hipoventilația apare în absența obstrucției căilor respiratorii superioare

c) SASO combinată cu SOH, unde hipoventilația este suprapusă unui pattern de obstrucție intermitentă a căilor respiratorii superioare.

Indicația de suport ventilator la domiciliu se recomandă a fi efectuată în funcție de modelul respirator predominant observant. Astfel, CPAP s-a dovedit a fi echivalent cu VNI în managementul pe termen mediu al pacienților cu obezitate și insuficiență respiratorie cronică moderată care au toleranță bună și un răspuns clinic favorabil. Mai exact, la pacienții cu IMC între 30 și 50 kg/m^2, cu pattern predominant de apnee obstructivă în somn și un $PaCO_2$ < 7 kPa (< 53 mmHg), inițierea CPAP este o strategie utilă clinic. Cu toate acestea, tranziția la VNI este recomandată la acești pacienți dacă hipoventilația nocturnă este evidențiată în timpul titrării CPAP, demonstrată de o creștere a $PtcCO_2$ peste noapte cu sau fără o scădere a $PaCO_2$ dimineața devreme. Pacienții cu SASO și SOH, necesită a fi tratați cu VNI pentru a gestiona atât obstrucția căilor respiratorii superioare, cât și hipoventilația nocturnă, cu scopul de a normaliza $PaCO_2$. În urma unui tratament adecvat, demonstrat printr-o normalizare a hipercapniei și a hipoxiei diurn, se recomandă reevaluarea cu o atenție deosebită la posibilitatea trecerii la terapia CPAP. În schimb, pacienții cu SOH izolat, adică fără obstrucție a căilor respiratorii superioare, ar trebui să beneficieze de la început de VNI la domiciliu pe termen lung [1,16].

Un algoritm de tratament pentru gestionarea insuficienței respiratorii cronice datorată obezității este prezentat în fig. 20.8. EPAP sau CPAP este utilizat pa pentru a elimina obstrucția căilor respiratorii superioare, ceea ce va compensa PEEP intrinsec și va spori mecanica pulmonară. IPAP este titrat pentru a optimiza ventilația alveolară și pentru a îmbunătăți schimbul gazos nocturn. VNI pe termen lung la pacienții cu SOH și-a demonstrat utilitatea în îmbunătățirea schimbului gazos atât nocturn cât și diurn, ameliorarea importantă a simptomatologiei și implicit, creșterea toleranței la efort și a calității vieții.

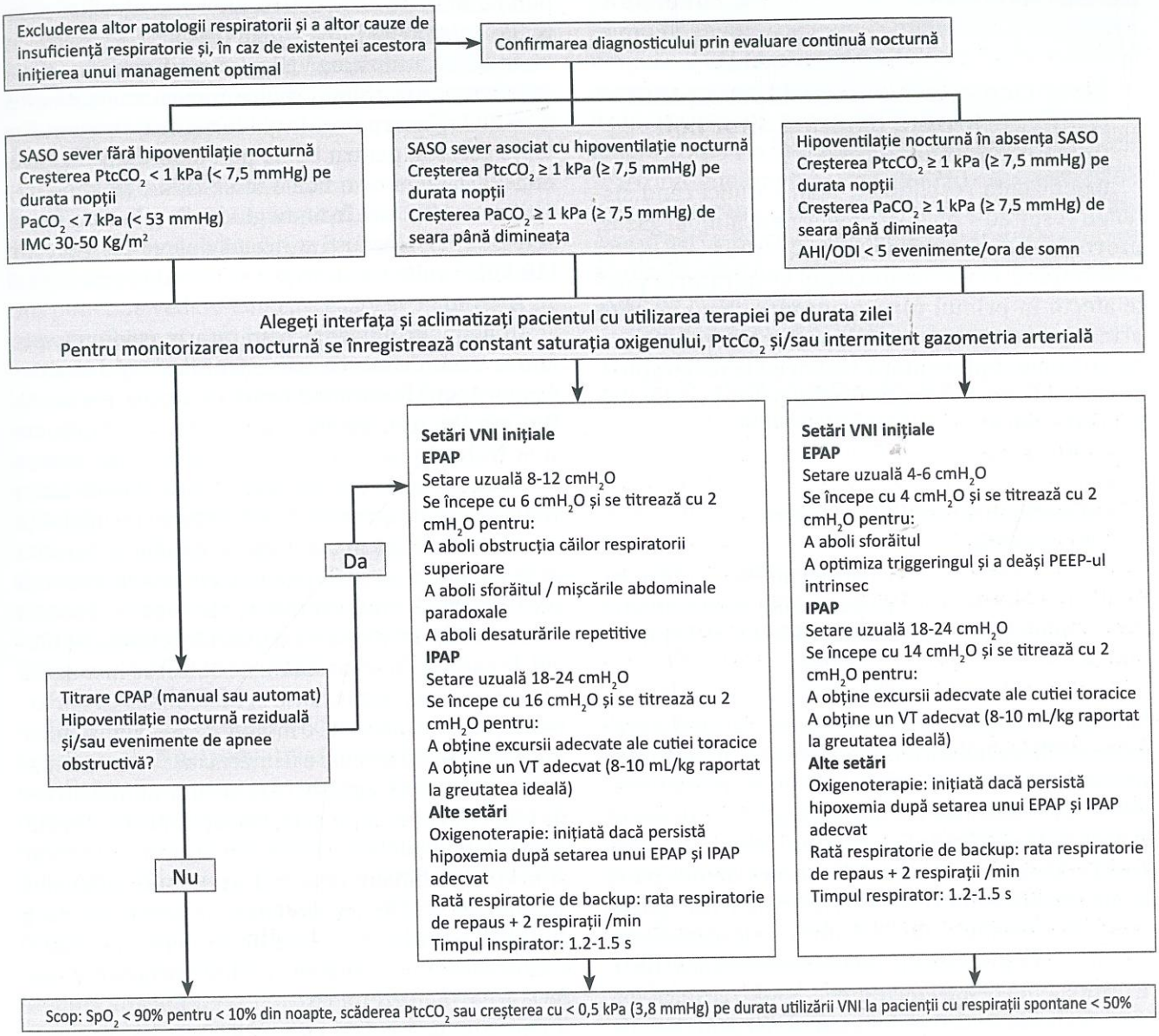


Fig.20.8. Setarea VNI în SOH cronic (adaptat după ERS Handbook – Non-invasive ventilation [1])
VNI – Ventilație non-invazivă, CPAP – Presiune pozitivă continua, EPAP – Presiune expiratorie pozitivă, IPAP – Presiune inspiratorie pozitivă, VT – Volum Tidal, $PtcCO_2$ – Presiunea CO_2 măsurată transcutan, SpO_2 – Saturația oxigenului

Este necesar un program de monitorizare, cu un accent deosebit pe complianța pacientului la domiciliu. Se recomandă o medie de 4 ore pe noapte pentru a obține o reducere a nivelului de dioxid de carbon în timpul zilei. O evaluare clinică timpurie în primele 2 luni de la inițierea ventilației la domiciliu oferă o oportunitate de a optimiza terapia, prin personalizarea interfeței și a setărilor VNI, în funcție de rapoartele înregistrare de dispozitiv, a pulsoximetriei diurne și a aderenței pacientului. Mai mult, pacienții obezi cu insuficiență respiratorie cronică și cord pulmonar cronic, care inițial necesită oxigenoterapie

diurnă și nocturnă adițional față de VNI, au nevoie de o evaluare a necesității continuării oxigenoterapiei la fiecare vizită medicală programată [17].

Insuficiența respiratorie hipercapnică cronică acutizată datorată altor boli pulmonare obstructive

Insuficiența respiratorie apare atunci când sistemul respirator nu poate menține schimbul gazos, provocând disfuncționalități ale altor organe și amenințând viața. Insuficiența respiratorie poate afecta în primul rând oxigenarea, manifestată prin hipoxemie sau ventilația, manifestată prin hipercapnie suplimentară. Insuficiența respiratorie hipoxemică poate fi clasificată în patru mecanisme fiziopatologice:

- difuzie afectată
- șunt
- dezechilibru ventilație-perfuzie
- hipoventilație

În timp ce primele trei mecanisme conduc în principal la hipoxemie și nu la hipercapnie, hipoventilația este responsabilă atât de hipoxemie cât și de hipercapnie.

La pacienții cu boli pulmonare preexistente, mecanismele fiziopatologice pot coexista, ducând la grade variabile de insuficiență respiratorie hipoxemică și hipercapnică. Insuficiența respiratorie poate fi cronică, atunci când insuficiența respiratorie se dezvoltă în decurs de săptămâni până la luni, sau acută, când există o deteriorare bruscă în decurs de ore până la zile. Insuficiența respiratorie acută (IRA) poate apărea fără insuficiență respiratorie preexistentă sau suprapusă pe insuficiența respiratorie cronică (IRC). În insuficiența respiratorie hipercapnică cronică, excesul de dioxid de carbon este tamponat prin retenție de bicarbonat la nivel renal. În consecință, pH-ul rămâne normal. Cu toate acestea, atunci când există o deteriorare bruscă a stării inițiale a pacienților, rinichiul nu are timp să rețină suficient bicarbonat pentru a tampona cantitatea crescândă de dioxid de carbon și se dezvoltă acidoză respiratorie, fiind un semn tipic al insuficienței respiratorii cronice acutizată. În această secțiune, ne vom concentra asupra situației în care IRA se dezvoltă suprapusă insuficienței respiratorii hipercapnice cronice în alte boli pulmonare obstructive, altele decât BPOC și în bolile pulmonare interstițiale (BPI).

În BPOC, utilizarea VNI pentru tratarea insuficienței respiratorii hipercapnice cronice acutizată este dovedită și încorporată în ghidurile de tratament. Cu toate acestea, pentru bolile pulmonare obstructive non-BPOC și pentru bolile interstițiale pulmonare, utilizarea VNI este în afara ghidurilor de tratament actuale, dar pare a fi utilizată destul de frecvent [18,19].

Astmul

În astm, insuficiența respiratorie evidentă este foarte rară, deoarece tratamentul astmului a cunoscut numeroase modificări în ultima perioadă. Din păcate, unii pacienți nu aderă la terapie, nu sunt tratați în mod optim sau au exacerbări severe în ciuda terapiei optime, astfel încât insuficiența ventilatorie în astm încă se produce. Insuficiența ventilatorie acută în astm apare, de obicei, însoțită de fenomene de detresă respiratorie severă. Pacienții prezintă initial hiperventilație, până apare oboseala musculaturii respiratoria și ulterior retenția de dioxid de carbon. În acest stadiu de obicei se instalează acidoza mixtă (respiratorie și metabolică). Prin urmare, pacienții necesită o monitorizare intensivă, iar inițierea VNI nu trebuie a fi întârziată. În ciuda tratamentului medical agresiv, care include administrare de oxigen suplimentar și farmacoterapie maximală, în cazul unor pacienți statusul clinic rămâne precar și necesită admisie în secția de terapie intensivă și inițierea ventilației mecanice. În acest caz, dacă condiția permite, VNI este de preferat intubației endotraheale și ventilației mecanice invazive, deoarece aceasta prezintă riscul de complicații, cum ar fi pneumonia asociată cu ventilația și barotrauma. În astm, au existat studii care investighează VNI ca tratament al IRA. Unele studii au arătat o durată mai mică de spitalizare, îmbunătățirea ratei respiratorii și ameliorarea sindromului obstructiv. Cu toate acestea, deoarece rezultatele acestor studii sunt controversate, VNI pentru tratamentul astmului acut nu este recomandat în ghiduri. Astfel, VNI ar putea fi benefic într-un subgrup de pacienți spitalizați în secțiile de terapie intensivă, cu monitorizare atentă și cu o analiză minuțioasă a tipului de ventilator

utilizat, a măștii, a poziției nebulizatorului și o setare adecvată a parametrilor (presiunile inspiratorii prea mari pot duce la barotraumă și un EPAP mult crescut poate determina accentuarea hiperinflației pulmonare) [1,18].

Bronșiolita

Bronșiolita obliterativă este o patologie caracterizată prin îngustarea subepitelială inflamatorie și fibrotică a bronșiolelor și este cauzată de expunerea la noxe respiratorii și de o serie de afecțiuni medicale. Din punct de vedere clinic, aceasta se manifestă cu dispnee progresivă și tuse neproductivă pe o perioadă de săptămâni până la luni și disfuncție ventilatorie obstructivă. Istoria naturală și prognosticul bronșiolitei obliterative este foarte variabil, putând evolua cu insuficiență respiratorie. La adulți, nu există dovezi care să susțină utilizarea VNI, atât ca tratament al insuficienței respiratoria acute, cât și a celei cronice. În cazul copiilor, bronșiolita acută, de obicei datorată infecțiilor (virale), apare mai frecvent și uneori se poate dezvolta insuficiență respiratorie cronică datorită evoluției bronșiolitei obliterative. VNI poate fi eficient în ambele situații [20].

Fibroza chistică

Deși fibroza chistică (FC) este o boală multisistemică, principala cauză de mortalitate este insuficiența respiratorie severă. Procesele inflamatorii la nivelul peretelui căilor respiratorii, dopurile de mucus formate și distrugerea arhitecturii parenchimului pulmonar cauzate de formarea bronșiectaziilor, determină un sindrom obstructiv progresiv a căilor respiratorii, hiperinflație, tulburarea raportului ventilație-perfuzie și, împreună cu o scădere a forței musculare respiratorii, pot provoca în cele din urmă insuficiență respiratorie (cronică). În timpul unei exacerbări a bolii, inflamația se agravează, și atât obstrucția căilor respiratorii, cât și cantitatea de spută cresc, ducând la perturbări ale schimbului gazos și implicit la deteriorarea stării clinice a pacientului. Deși inițial s-a afirmat că VNI nu ar trebui utilizat în mod obișnuit ca tratament într-o exacerbare a FC sau a bronșiectaziilor, deoarece cantitatea excesivă de spută i-ar limita eficacitatea, s-a demonstrat că VNI poate fi benefic în această situație. Cantitatea excesivă de spută nu pare a fi o problemă majoră, întrucât VNI poate ajuta la mobilizarea sputei. S-a emis ipoteza că VNI este benefic în timpul manevrelor de expectorare a sputei, deoarece ar putea preveni oboseala musculară respiratorie și închiderea căilor respiratorii în timpul expirului prelungit, ducând la îmbunătățirea ventilației alveolare și la o mai bună mobilizare a sputei. În practică, VNI a devenit o terapie care merită încercată în timpul unei exacerbări a FC cu insuficiență respiratorie cronică acutizată pentru a preveni intubația, cu complicațiile asociate acesteia [21].

Bronsiectaziile NON-FC

Bronșiectaziile se pot dezvolta în asociere cu mai multe afecțiuni altele decât FC (de exemplu, în tuberculoza pulmonară sau infecții cu micobacterii nontuberculoase, sindromul Kartagener sau datorită pneumoniilor anterioare recidivante) sau pot apărea fără o cauză cunoscută (idiopatică). Acești pacienți decedează adesea din cauza patologiei de bază, cu sau fără insuficiență respiratorie acută. Similar cu FC, se crede adesea că, cantitățile excesive de spută caracteristice bronșiectaziei non-FC ar limita utilizarea VNI la acești pacienți, în special în timpul unei exacerbări acute a bolii, care este adesea provocată de o infecție de tract respirator. Cu toate acestea, VNI ar putea fi util în cazuri selecționate cu insuficiență respiratorie acută mai puțin severă datorată exacerbărilor bronșiectazice, în care ar putea preveni intubația endo-traheală și scurta durata spitalizării în secțiile de terapie intensivă. Trebuie avut în vedere faptul că ratele de eșec ale VNI sunt ridicate în cazul insuficientei respiratorii acute severe [2].

Bolile pulmonare interstițiale (BPI)

Bolile interstitiale pulmonare sunt un grup eterogen de afecțiuni ale parenchimului pulmonar cu o etiologie cunoscută (cum ar fi cele asociate cu administrarea de anumite medicamente sau boli vasculare de colagen) sau una necunoscută (fibroză pulmonară idiopatică (FPI) și pneumonie idiopatică interstițială, alta decât FPI, cum ar fi pneumonia interstițială nespecifică). Deoarece interstițiul pulmonar, vasele de sânge și spațiile aeriene pot fi afectate, afectarea difuziunii și tulburarea raportului ventilație-perfuzie pot duce la insuficiență respiratorie. În consecință, aceste boli se caracterizează prin

dispnee și hipoxemie. Pacienții pot experimenta o deteriorare acută a stării lor fără nicio cauză identificabilă, caracterizată histopatologic prin leziuni alveolare difuze. Deteriorarea poate fi cauzată și de o infecție de tract respirator, insuficiență cardiacă sau tromboembolism. În toate cazurile de exacerbare, hipoxemia severă este principala problemă. În stadiile tardive, plămânii devin atât de rigizi, încât musculatura respiratorie nu mai poate susține sarcina impusă, iar hipoventilația secundară poate duce la hipercapnie, asociată hipoxemiei de obicei agravată. Când insuficiența respiratorie acută se dezvoltă în bolile pulmonare interstitiale, rezultatele sunt foarte slabe, în special în FPI. Utilizarea ventilației mecanice nu pare să îmbunătățească rezultatul, mai ales în FPI și mai ales atunci când nu este prezentă o cauză reversibilă sau nu este oferită nicio alternativă, cum ar fi transplantul pulmonar.

Sunt puține date referitoare la utilizarea VNI în timpul unei exacerbări a bolii pulmonare interstițiale. Teoretic, prevenirea complicațiilor cauzate de ventilația mecanică, cum ar fi pneumonia asociată ventilației, poate fi benefică. Unele mici studii observaționale au raportat că VNI poate fi un tratament eficient pentru prevenirea intubației oro-traheale la pacienții cu boală mai puțin severă. Rezultatele par a fi mai bune în BPI non-FPI. Cu toate acestea, în mai mult de jumătate din cazuri, VNI nu este eficientă și, mai ales în aceste cazuri, ratele mortalității sunt la fel de ridicate. În general, se recomandă o strategie ventilatorie „protectivă" cu presiuni inspiratorii și expiratorii scăzute, deoarece plămânii sunt de obicei foarte rigizi. Deoarece problema principală este de obicei hipoxemia, trebuie să se asigure FIO_2 ridicat pentru a obține o oxigenare adecvată [22].

Bolile neuromusculare (BNM)

Grupul bolilor neuromusculare (BNM) și ale afecțiunilor peretelui toracic este unul eterogen; chiar pacienții diagnosticați cu aceeași patologie pot fi într-un stadiu diferit al evoluției naturale sau starea în sine poate afecta indivizii în mod variabil. Din acest motiv, există puține trialuri clinice randomizate privind utilizarea VNI pentru a trata insuficiența respiratorie acut în cazul acestor patologii. Cunoașterea sporită a legăturilor genotip-fenotip în bolile neuro-musculare a ajutat la estimarea prognosticului, dar, în multe situații, rezultatele pe termen lung pot fi dificil de estimat. În cazul în care se cunoaște istoricul natural și evoluția bolii la acel individ, se formulează planuri avansate (plan de îngrijire anticipată). Planurile de îngrijire anticipată asigură că deciziile de îngrijire pot fi luate în mod considerat și implică toate părțile, inclusiv pacientul și familia. Aceasta va implica alegerea între spitalizarea pacientului sau îngrijirea la domiciliu și deciziile privind escaladarea de la ventilația neinvazivă la cea invazivă, admiterea în terapie intensivă și preferințele de resuscitare. Planul de îngrijire trebuie revizuit, modificat dacă este necesar și actualizat în timp în funcție de progresia bolii, comorbidități, răspuns la terapie și preferința pacientului. Acest plan de management poate fi aplicat unor afecțiuni atât de divergente precum distrofia musculară congenitală, boala de neuron motor și afecțiuni ale peretelui toracic, cu condiția ca acestea să fie individualizate în mod corespunzător. Problemele particulare care au un impact asupra îngrijirii respiratorii acute și a VNI în BNM sunt:

- Dificultăți ale mecanismului de tuse și eliminarea ineficientă a secrețiilor din tractul respirator
- Afectare bulbară – funcția de înghițire se poate agrava în momentul unei infecții acute și / sau aspirația poate fi cauza sau poate contribui la episodul curent infecțios
- Afectarea musculaturii membrelor superioare poate face dificilă plasarea și îndepărtarea interfeței fără asistență
- Cardiomiopatia complică o serie de boli neuromusculare, inclusiv distrofia musculară Duchenne, distrofia musculară Emery Dreifuss și sarcoglicanopatiile; funcția ventriculară stângă se poate agrava în timpul unei infecții respiratorii sau dimpotrivă o decompensare acută poate fi cauzată de edem pulmonar cardiogen acut
- Pacienții pot avea nevoie de îngrijire de specialitate având un grad de dependență ridicată pentru a gestiona nevoile de asistență medicală / auto-îngrijire chiar dacă nu există indicații medicale acute pentru internare

• Aspectele practice implică paturi speciale de control al presiunii în punctele cheie de decubit (cu scopul prevenirii escarelor), cazare pentru îngrijitori și spațiu pentru echipament de asistență (de exemplu, scaun cu rotile, scaune, plus toalete adiacente pentru handicap și facilități de duș)

• Combinația dintre VNI și tehnici de fizioterapie /asistență la tuse. În cazul pacienților cu scolioză cu debut precoce sau alte forme de patologii ale peretelui toracic, forța musculară expiratorie și cea bulbară sunt de cele mai multe ori conservate și, prin urmare, este mai puțin probabil să necesite intervenții de stimulare a tusei sau aspiratie; VNI singur este de obicei suficient.

Utilizarea combinată a VNI și a strategiilor de asistare a tusei în cazul fenomenelor de insuficiență ventilatorie acută au produs rezultate încurajatoare în distrofia musculară Duchenne și atrofia musculară a coloanei vertebrale. Prin urmare, este logic să se aplice această strategie la majoritatea exacerbărilor acute în BNM, oferind contraindicații evidente, de ex. absența slăbiciunii bulbare profunde, aspirației, insuficienței respiratorii hipoxemice rapid progresive, insuficienței multisistemice și a comei. VNI trebuie introdus dacă sunt evidente tahipneea, efortul respirator important și hipercapnia. În funcție de indicii antropometrici ai pacientului, este prudent să se înceapă cu un IPAP destul de scăzut, de exemplu 10 cmH_2O și cu un EPAP de 4 cmH_2O, modificând aceste setări după cum este necesar pentru a controla nivelul $PaCO_2$ și a menține confortul pacientului [23].

Sfaturi pentru gestionarea pacienților cu BNM cu VNI la domiciliu în timpul unei infecții respiratorii acute [1,23].

• Indicațiile inițiale de a începe antibioterapia: pirexie, creșterea purulenței/cantității de spută, și alterarea stării generale

• Asigurarea unei hidratări adecvate

• Utilizarea intensă a VNI

– Efectuarea kinetoterapiei în timp ce pacientul utilizează VNI – astfel sesiunea de kinetoterapie va fi probabil mai productivă și pacientul va obosi mai puțin.

– Adăugarea de oxigen suplimentar la VNI pentru a menține $Sp0_2$ > 93%.

– Nu se va utiliza oxigenoterapia necontrolată fără o monitorizare atentă a presiunii dioxidului de carbon ($PaCO_2$) sau fără adăugarea de suport ventilator, deoarece hipercapnia se poate agrava.

– Se va monitoriza întotdeauna $PaCO_2$, precum și SpO_2. Măsurarea $PtcCO_2$ poate fi utilă pentru a observa evoluția

– Adăugarea umidificării dacă pacientul utilizează VNI în timpul zilei și nocturn și/ sau dacă secrețiile bronșice sunt tenace sau este prezentă obstruarea mucoasei.

– A se lua în considerare creșterea IPAP cu 2-5 cmH_2O în funcție de nivelul $PaCO_2$ și creșterea EPAP cu 1-2 cmH_2O până la maximum 7 cmH_2O pentru recrutarea alveolară și prevenirea sau managementul atelectaziei secundare. Niveluri mai mari de EPAP reduc suportul de presional și este posibil să nu fie bine tolerate. Rata de backup poate fi ajustată chiar sub rata spontană de respirație a pacientului pentru a îmbunătăți controlul $PaCO_2$.

– Dacă modificările de mai sus ale IPAP și EPAP nu optimizează presiunile gazelor din sângele arterial și nu reduc detresa respiratorie, utilizarea unui dispozitiv cu control în volum (de exemplu, IVAPS sau AVAPS) poate fi eficient, deși acest lucru are nu a fost confirmat în studiile randomizate.

– Se va lua în considerare utilizarea unei măști faciale complete pentru a reduce leakurile; sau o mască facială totală sau cască/cort Helmet, dacă există dificultăți ventilatorii folosind o interfață nazală.

– Evaluați deglutiția - dacă este afectată luați în considerare alimentația pe sondă nazogastrică sau percutanată pentru a asigura menținerea unei nutriții adecvate. Tulburările de deglutiție se pot agrava în timpul unei exacerbări acute.

– Adăugați bronhodilatator prin nebulizator dacă pacientul este diagnosticat cu astm, prezintă wheezing sau dacă există semne de obstrucție a fluxului de aer.

Edemul pulmonar cardiogenic acut (EPAC)

Edemul pulmonar acut cardiogenic este definit ca edem pulmonar datorat presiunii hidrostatice capilare crescute secundare creșterii presiunii venoase pulmonare. Rezultă dintr-o creștere acută a presiunii de umplere atrială stângă sau ventriculară stângă

care duce la creşterea presiunii venoase pulmonare şi, în consecinţă, la creşterea presiunii capilare. Cauzele frecvente ale EPAC includ ischemia asociată sau nu infarctului miocardic, exacerbarea insuficienţei cardiace cronice sistolice sau diastolice şi disfuncţia valvei mitrale sau aortice. Cu toate acestea, o diversitate de situaţii poate duce la EPAC în absenţa afecţiunilor cardiace, incluzând suprasolicitarea patului vascular (de exemplu, datorită transfuziei de sânge) şi cauze renovasculare, cum ar fi stenoza arterei renale sau insuficienţă renală acută cu oligurie şi retenţia ulterioară de lichide. EPAC nu este neapărat un diagnostic facil de stabilit, deoarece adesea există caracteristici exacerbatoare concurente, cum ar fi o infecţie concomitentă a tractului respirator inferior sau comorbidităţi respiratorii (de exemplu, BPOC). Cu toate acestea, o istorie tipică a dispneei sau a ortopneei nocturne paroxistice sugerează EPAC. O combinaţie a acestor simptome cu semne clinice de distensie venoasă jugulară, raluri crepitante inspiratorii (şi adesea ronflante) la auscultaţia pulmonară, semne radiologice (dimensiunea crescută a cordului şi distribuţia centrală a edemului), modificări ECG (modificări noi de segment ST şi modificări ale undei T) şi modificări paraclinice (nivel peptidic natriuretic atrial > 500 pg/mL) confirmă diagnosticul. Dacă este disponibil, trebuie efectuată o ecografie cardiacă la pat, pentru a confirma prezenţa presiunilor ridicate de umplere a ventriculului stâng sau a creşterii presiunii atriale stângi şi pentru a evalua posibila cauză a EPAC (de exemplu, insuficienţă mitrală severă sau dovezi ale ischemiei miocardice cu o anomalie de cinetică a peretelui miocardic regional). EPAC este o afecţiune destul de frecventă şi poate necesita ventilaţie mecanică, ducând la o mortalitate ridicată în spital [2,24].

Utilizarea VNI pentru a trata EPAC a fost descrisă pentru prima dată în urmă cu aproape 80 de ani, iar în urmă cu 17 ani prima meta-analiză a fost publicată, arătând eficacitatea CPAP în tratamentul EPAC. Conform ghidurilor Societăţii Europene de Cardiologie despre EPAC, pacientul ar trebui să fie mobilizat în poziţie verticală, iar terapia medicamentoasă standard include administrarea oxigenului, diureticele şi vasodilatatoarele. Opiaceele şi inotropele ar trebui utilizate mai selectiv, întrucât pot favoriza apariţia detresei respiratorii acute şi a aritmiilor cardiace. Presiunea arterială sistolică, ritmul şi frecvenţa cardiacă, SpO_2 şi diureza trebuie monitorizate în mod regulat şi frecvent până când pacientul se stabilizează. Pentru pacienţii care nu răspund la terapia medicală standard, VNI poate avea un rol important. Primul obiectiv al VNI este de a evita intubaţia endotraheală. VNI îmbunătăţeşte nu numai congestia pulmonară (prin creşterea capacităţii reziduale funcţionale şi îmbunătăţirea mecanicii respiratorii şi a oxigenării), ci şi performanţa cardiacă (prin reducerea postîncărcării ventriculare stângi, a întorcerii venoase şi a preîncărcării cardiace datorită efectului său de creştere a presiunii intratoracice). Primele studii pe EPAC au fost efectuate cu CPAP, dar odată cu progresul tehnologic au fost introduse noi dispozitive cu presiune bilevel pozitivă. Deşi acestea din urmă au fost mai eficiente in susţinerea efortului muscular respirator decât CPAP, îngrijorările cu privire la siguranţa lor se referă la rata crescută a apariţiei infarctului miocardic [24,25].

VNI pentru proceduri endoscopice

Procedurile endoscopice se efectuează frecvent în scopuri diagnostice sau terapeutice, dar reprezintă proceduri invazive cu riscuri asociate. De exemplu, la pacienţii cu insuficienţă hipoxemică sau hipercapnică, endoscopia are un risc considerabil de complicaţii pulmonare şi, într-un grad mai mic, de complicaţii cardiace. La pacienţii cu risc crescut, pentru care testele de diagnostic neinvaziv sunt neconcludente, clinicianul trebuie să decidă, fie să continue tratamentul empiric, fie intubaţia endotraheală pentru a permite endoscopia - de exemplu, bronhoscopia sau ecocardiografia transoesofagiană. Trebuie remarcat faptul că ambele opţiuni sunt neatractive. Pe de o parte, la pacienţii imunocompromişi, diagnosticul diferenţial al infiltratelor pulmonare este unul dificil, ceea ce face dificilă stabilirea tratamentului empiric rezonabil. Pe de altă parte, intubaţia endotraheală are ca rezultat costuri ridicate şi impune un risc considerabil pentru pacient.

În ultimul deceniu, mai multe studii au demonstrat fezabilitatea VNI ca alternativă la intubaţia endotraheală pentru a facilita endoscopia la pacienţii

hipoxemici. VNI poate reduce riscurile asociate cu intubarea endotraheală și poate reduce costurile asistenței medicale, deși aceasta din urmă nu a fost niciodată evaluată oficial.

Riscurile bronhoscopiei la pacienții hipoxemici

Riscul de complicații asociate bronhoscopiei flexibile la pacienții fără comorbidități este scăzut. Cu toate acestea, pacienții hipoxemici și, într-o măsură mai mică, pacienții hipercapnici pot prezenta riscuri de complicații în timpul sau după bronhoscopie, în special dacă această procedură este combinată cu lavajul bronhoalveolar (LBA). Într-un studiu, bronhoscopia la pacienții hipoxemici (PaO2 medie / FIO_2 < 200 mmHg (< 26,66 kPa)) a fost complicată de necesitatea creșterii FIO_2 sau a inițierii VNI la 35% dintre pacienți în decurs de 24 de ore după bronhoscopie și a dus la intubatie endotraheală în cazul a 15% dintre pacienți. Medicii trebuie să fie conștienți de riscurile asociate bronhoscopiei la pacienții hipoxemici [26].

Bronhoscopia poate accentua șuntul pulmonar prin cel puțin două mecanisme. În primul rând, în timpul lavajului bronhoalveolar, surfactantul se va pierde favorizând colapsul pulmonar și totodată aspirarea intensivă prin bronhoscop poate favoriza această complicație. În plus, introducerea unui bronhoscop în căile respiratorii centrale va crește rezistența căilor respiratorii și efortul respirator. Deoarece VNI recrutează țesut pulmonar prin aplicarea PEEP și reduce efortul respirator prin aplicarea unui suport inspirator, există o rațiune rezonabilă de a utiliza VNI în timpul bronhoscopiei la pacienții hipoxemici [2,26].

Aspecte practice ale VNI în timpul bronhoscopiei flexibile

Selecția pacienților

În general, pacienții hipoxemici vor beneficia cel mai mult de VNI în timpul bronhoscopiei. Reducerea PaO_2 în timpul bronhoscopiei este de ± 1,0 kPa (± 7,5 mmHg), dar după LBA PaO_2 poate scădea cu 3,0 kPa (22,5 mmHg). O valoare PaO_2 / FIO_2 < 200 mmHg (<26,66 kPa) este o valoare limită rezonabilă pentru aplicarea VNI, dar evaluarea clinică este la fel de importantă. Nu este definit un prag inferior sigur pentru oxigenare, dar, LBA poate fi efectuat în condiții de siguranță la pacienții cu PaO_2 / FIO_2 ~140 mmHg (~18,66 kPa) sub VNI.

Bronhoscopia poate fi efectuată în scopuri diagnostice sau terapeutice.

În ambele condiții, VNI trebuie luat în considerare atunci când pacientul este hipoxemic sau prezinta dificultate respiratorie. Contraindicațiile sunt cele legate de VNI. Specific acestei proceduri, dacă SpO_2 nu poate fi mărit la cel puțin 90% în ciuda PEEP adecvat și FIO_2 ridicat, LBA nu trebuie efectuat fără intubație endotraheală. Dacă motivul bronhoscopiei ar fi prezența atelectaziei, s-ar anticipa că oxigenarea crește după bronhoscopie și clinicianul ar putea lua în considerare continuarea în ciuda saturației inițiale scăzute de oxigen [27].

Analgezie / sedarea, anestezia topică, de exemplu cu lidocaină, trebuie aplicată pe căile respiratorii superioare și necesită întreruperea scurtă a VNI.

Dacă se administrează sau nu sedative intravenoase depinde de preferința pacientului. Primul sedativ de alegere în acest scop este propofolul, titrat până la sedare moderată, fie ca i.v. bolus sau perfuzie continuă, pe baza preferințelor medicului specialist ATI. Avantajul propofolului este timpul său de înjumătățire scurt și efectul destul de previzibil. Cu toate acestea, nu este disponibil niciun antidot. Monitorizarea continuă adecvată a saturației oxigenului periferic și a ritmului cardiac este necesară datorita administrarii sedativelor i.v.

Interfață

Multe tipuri de interfețe au fost utilizate în trecut. Pentru aceste tipuri de intervenții invazive au fost personalizate măștile de VNI pentru a putea fi utilizate în siguranță în timpul efectuării bronhoscopiei. Alte interfețe, cum ar fi casca Helmet, au fost folosite cu succes și în acest scop. Alegerea finală a interfeței depinde de experiența clinicianului și de preferința pacientului (fig. 20.9) [1].

Aplicarea VNI

În cazul pacienților care nu sunt familiarizați cu VNI, se recomandă o perioadă de utilizare de 15-20 min înainte de endoscopie. Nivelul PEEP și suportul presional ar trebui să fie titrat individual în această perioadă de timp. În general, PEEP de 5-8 cmH_2O și suportul de presiune de 10-15 cmH_2O sunt suficiente.

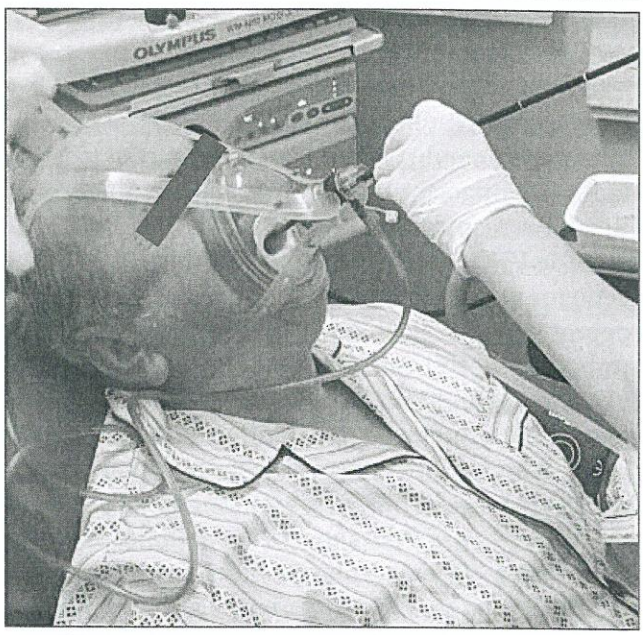


Fig.20.9. Interfață utilizată în laboratorul de bronhologie

Titrarea individuală a presiunii trebuie efectuată pe baza SpO_2 și a patologiei respiratorii subiacente. FIO_2 necesită a fi crescut chiar înainte de endoscopie și titrat pentru a menține SpO_2 > 95%. Trebuie recunoscut faptul că, din cauza pierderii surfactantului și a inflamației, dezechilibrul raportului ventilație/perfuzie se poate menține până la 12-24 ore după efectuarea procedurii.

În general, VNI se continuă 30 minute după efectuarea procedurii pentru a permite continuarea recrutării alveolare. Suportul VNI și FIO_2 sunt ghidate de SpO_2. La unii pacienți, poate fi necesară continuarea VNI pentru > 12 ore după bronhoscopie.

Evenimente adverse

Bronhoscopia la pacienții hipoxemici trebuie considerată o procedură cu risc ridicat.

Deși VNI reduce riscurile, în special desaturarea, clinicienii ar trebui să fie bine pregătiți pentru orice evenimente adverse legate de bronhoscopie sau VNI.

Hiperinflația gastrică crește riscul de aspirație și trebuie redusă prin menținerea presiunilor inspiratorii scăzute, ori de câte ori este posibil. Când se dezvoltă hipoxemia, în ciuda creșterii PEEP și FiO_2, procedura trebuie întreruptă imediat. Dacă apare hipoxemie severă sau persistentă, trebuie efectuată intubația endotraheală. Complicațiile cardiace sunt rare și mai ales secundare dezvoltării hipoxemiei [1,26,27].

Oxigenoterapia suplimentară VNI în insuficiența respiratorie

Pacienții cărora li se administrează VNI fie pentru IRA, fie pentru insuficiență respiratorie cronică, indiferent de etiologie, necesită adesea terapie suplimentară cu oxigen pentru a crește PaO_2 și, prin urmare, pentru a îmbunătăți livrarea de oxigen în țesuturi. Introducerea suportului ventilator prin intermediul VNI poate corecta ea însăși hipoxia; cu toate acestea, în multe cazuri, este necesar oxigen suplimentar. Unele ventilatoare care livrează VNI sunt echipate cu un blender de oxigen, permițând astfel clinicianului să titreze FIO_2 în funcție de saturațiile de oxigen sau PaO_2. Cu toate acestea, ventilatoarele portabile cu presiune bilevel utilizate în mod obișnuit pentru a furniza VNI nu au de obicei un control al oxigenului. Aceste ventilatoare VNI antrenează aerul din camera, suplimentarea oxigenului putând fi făcută în circuit sau direct în mască [1].

Indicații – Oxigenul suplimentar este indicat în IRA de tip 1 sau 2 și in insuficiența respiratorie cronică care necesită VNI.

Sfaturi practice

- Asigurați-vă că monitorul de saturație a oxigenului are un contact bun cu vârful degetului pacientului și că forma de undă este fiabilă (dacă semnalul analogic este disponibil).
- Conectați un capăt al tubului de oxigen la sursa de oxigen (de ex. Priză de perete sau concentrator).
- Conectați celălalt capăt al tubului de oxigen fie la conectorul de oxigen din circuitul ventilatorului, fie direct la mască printr-o intrare special adaptată
- Măriți debitul de oxigen (la sursă) până când se atinge SpO_2 necesar (de obicei peste 92%).
- Efectuați o analiză a gazelor arteriale din sânge pentru a confirma parametrii.
- Asigurați-vă că ventilatorul este pornit și că alimentarea cu oxigen este conectată, deoarece au existat incidente fatale din cauza deconectărilor neintenționate sau a eșecului de a porni ventilatorul.

Concentrația de oxigen livrată pacientului depinde de o serie de factori, care includ presiunile

și debitele ventilatorului, leakuri, locul portului de expir, debitul de oxigen, locul de intrare a oxigenului și debitul inspirator al pacientului. Dacă situația clinică necesită creșterea rapidă a cantității de oxigen inspirat, atunci manevrele disponibile operatorului, pe lângă creșterea debitului de oxigen, includ optimizarea locului de administrare a oxigenului și modificarea presiunilor inspiratorii / expiratorii. Diferite locuri de administrare sunt asociate cu livrarea diferitelor concentrații de oxigen inspirate. Administrarea oxigenului suplimentar direct la nivelul măștii produce concentrații mai crescute ale acestuia, decât la adăugarea în alte puncte din circuitul ventilatorului. Presiunile inspiratorii mai mici tind să fie asociate cu concentrații mai mari de oxigen, dar acest lucru poate reduce volumul Tidal administrat. Presiunile expiratorii ridicate pot reduce tolerabilitatea [1, 28].

Umidificarea căilor respiratorii în timpul VNI

Căile respiratorii umane normale, în condiții fiziologice, sunt capabile să furnizeze un Volum Tidal de aer la umiditate relativă de 100%, la temperatura centrală, când ajunge la suprafața alveolară pentru un schimb optim de gaze. Umidificarea gazelor inspirate este asigurată de obicei prin evaporarea apei din secrețiile traheobronșice.

Pacienții care primesc VNI necesită suficientă umidificare a aerului inspirat. În plus, VNI furnizează aer la debituri inspiratorii mari, care pot copleși capacitatea sistemului de umidificare al pacientului. Acest lucru, la rândul său, poate duce la uscăciunea căilor respiratorii, modificarea mecanicii respiratorii, acumularea secrețiilor și creșterea efortului respirator, ceea ce predispune la eșecul VNI. Astfel, umidificarea în timpul VNI este un standard în îngrijirea pacientilor.

Scopul umidificării în timpul VNI este de a reduce riscul de:

- rezistență crescută a căilor respiratorii
- obstruarea căilor respiratorii cu mucus
- dismotilitate ciliară
- descuamare epitelială

Menținerea funcției normale a mucoasei susține, de asemenea, permeabilitatea căilor respiratorii, păstrând astfel mecanica pulmonară. Aplicarea corectă a unui sistem de umidificare poate spori confortul pacientului și poate reduce efortul respirator, îmbunătățind astfel succesul VNI. Atunci când optimizați procesul de umidificare în timpul VNI, este important să se țină seama de următorii factori:

Tipul de sisteme de umidificare

Există două metode de asigurare a umidificării. În primul rând, prin umidificatoare încălzite care utilizează o sursă externă de energie și o sursă de apă și, în al doilea rând, folosind un sistem de schimbător de căldură și umiditate (HME), care reciclează umiditatea și căldura proprie a pacientului. Utilizați sistemul de umidificare adecvat în funcție de nevoile pacientului.

Leakuri

Leakurile excesive au ca rezultat uscarea mucoasei nazale și creșterea rezistenței căilor respiratorii nazale. Acest lucru, la rândul său, reduce eficiența VNI. Performanța HME este, de asemenea, redusă, deoarece aerul expirat este mai puțin umed. Ar trebui instituite măsuri pentru reducerea leakurilor și luarea în considerare a sistemelor de umidificare încălzite.

Interfața

Măștile nazale prezintă pierderi la nivelul gurii și, prin urmare, umidificarea redusă și consecințele acesteia. În situație aceasta se ia în considerare înlocuirea celei nazale cu o mască oronazală, în special la pacienții obișnuiți să respire cu gura deschisă, la cei cu dificultăți de gestionare a secrețiilor excesive și în cazul evenimentelor acute.

Tipul de ventilator

Ventilatoarele ATI cu dublu circuit utilizează aer comprimat, motiv pentru care riscul de apariție a uscării mucoaselor este mai crescut decât în cazul dispozitivelor VNI portabile care angrenează aerul din încăpere.

Sisteme de oxigenoterapie cu flux mare

Au fost dezvoltate o varietate de dispozitive cu oxigen umidificat cu flux mare și, recent, comparate cu VNI într-o serie de situații clinice. Aceste dispozitive combină o sursă de oxigen împreună cu aerul comprimat, cu amestecul de gaze încălzit la ~ 37°C și livrat la aproape 100% umidificare. Debitul ridicat tinde să genereze un nivel scăzut de CPAP. FIO2 poate

fi ajustat și poate fi setat pentru a viza o valoare specifică a SpO_2, de exemplu ≥ 92% [1,2,28].

In **concluzie**. Ventilația non-invazivă a cunoscut o evoluție impresionantă în ultimii ani, devenind un pilon în tratamentul multiplelor patologii pulmonare. VNI rămâne o opțiune viabilă, utilizată și în afara secțiilor de terapie intensivă, după instruirea orealabilă a personalului și selecția riguroasă a pacienților, cu verificarea indicațiilor, contraindicațiilor, factorilor de eșec precoce.

Astfel, aceasta este capabilă, în majoritatea cazurilor să scadă necesitatea ventilației mecanice și totodată a complicațiilor legate de aceasta, să reducă numărul de zile de spitalizare și rata exacerbărilor și implicit să îmbunătățească calitatea vieții.

BIBLIOGRAFIE

1. Simonds K. Anita. Non Invasive Ventilation Handbook. London, 2015
2. Davidson AC, Banham S, Elliott M, et al. BTS/ICS Guidelines for the Ventilatory Management of Acute Hypercapnic Respiratory Failure in Adults. Thorax, 2016;71(2):ii1-ii35
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2021 report
4. Hess DR. Positive pressure ventilators. In: Elliott M, et al., eds. Noninvasive Ventilation and Weaning: Principles and Practice. London, Hodder Arnold; 2010:13-23
5. Nava S, et al. (Almost) everything you wanted to know about a ventilator. In: Nava S, et al., eds. Non-invasive artificial ventilation. Milan, Springer; 2014:9-14
6. Köhnlein T. Basic principles of ventilators – all you need to know. ERS Course Noninvasive ventilation: basic concepts, Hanover 2014. www.ers-education.org/ events/courses/noninvasive-ventilation-basic-concepts,-hanover-2014.aspx
7. Mehta S, et al. Noninvasive ventilation. Am J Respir Crit Care Med; 2001;163:540-577
8. Storre JH, et al. Monitoring des Beatmungspatienten [Monitoring of patients receiving mechanical ventilation]. Pneumologie; 2014;68:532-541
9. Girault C, et al. Interface strategy during noninvasive positive pressure ventilation for hypercapnic acute respiratory failure. Crit Care Med; 2009;37:124-131
10. Confalonieri M, et al. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. Eur Respir J; 2005;25:348-355
11. Girault C, et al. Interface strategy during noninvasive positive pressure ventilation for hypercapnic acute respiratory failure. Crit Care Med; 2009;37:124-131
12. Nava S, et al. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. Lancet; 2009;374:250-259
13. Antonelli M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multicenter study. Intensive Care Med; 2001;27:1718-1728
14. Brochard L, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med; 1995;333:817-822
15. Bello G, et al. Noninvasive mechanical ventilation: practical advice. Curr Opin Crit Care; 2013;19:1-8
16. Carrillo A, et al. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med; 2012;186:1279-1285
17. Masa JF, et al. Non-invasive ventilation in acute and chronic respiratory failure secondary to obesity. In: Elliott M, et al., eds. Non-Invasive Ventilation and Weaning: Principles and Practice. 1st Edn. London, Hodder Arnold; 2010:408-417
18. Carson KV, et al. Noninvasive ventilation in acute severe asthma: current evidence and future perspectives. Curr Opin Pulm Med; 2014;20:118-123
19. Westhoff M. Akut-auf-chronisches respiratorisches Versagen bei interstitiellen Pneumonien. [Acute on chronic respiratory failure in interstitial pneumonias]. Med Klin Intensiv Med Notfmed; 2015;110:188-196
20. Barker AF, et al. Obliterative bronchiolitis. N Engl J Med; 2014;370:1820-1828
21. Holland AE, et al. Non-invasive ventilation assists chest physiotherapy in adults with acute exacerbations of cystic fibrosis. Thorax; 2003;58:880-884
22. Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit. Respir Med; 2008;102:1355-1359
23. Racca F, et al. Respiratory management of acute respiratory failure in neuromuscular diseases. Minerva Anestesiol; 2010;76:51-62
24. Ho KM, et al. A comparison of continuous and bi-level positive airway pressure non-invasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. Crit Care; 2006;10:R49
25. Mariani J, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Card Fail; 2011;17:850-859
26. Cabrini L, et al. Non-invasive ventilation during upper endoscopies in adult patients. A systematic review. Minerva Anestesiol; 2013;79:683-694
27. Cracco C, et al. Safety of performing fiberoptic bronchoscopy in critically ill hypoxemic patients with acute respiratory failure. Intensive Care Med; 2013;39:45-52
28. Storre JH, et al. Oxygen supplementation in noninvasive home mechanical ventilation: the crucial roles of CO_2 exhalation systems and leakages. Respir Care; 2014;59:113-120.

21

SARCOIDOZA PULMONARĂ

Ruxandra-Mioara Râjnoveanu

Introducere. Generalități

• Sarcoidoza este o afecțiune inflamatorie granulomatoasă multisistemică de etiologie necunoscută, caracterizată din punct de vedere histopatologic de prezența granuloamelor necazeificate la nivelul organelor afectate [1].

• Poate implica orice organ, însă afectarea toracică se întâlnește în peste 90% din cazuri, iar boala pulmonară este principala cauză de morbiditate și mortalitate asociată cu această patologie. Organe frecvent implicate sunt pielea, ochii și ganglionii limfatici. Alte localizări întâlnite: cordul, sistemul nervos, mușchii, oasele, ficatul, splina, glandele salivare și alte organe [1, 2, 3].

• Se întâlnește pe tot globul și afectează indivizi de toate rasele și vârstele.

• Expresia fenotipică și evoluția bolii diferă foarte mult între regiunile geografice și populații [4]. Afro-americanii par să fie mai acut afectați și să prezinte forme mai severe ale bolii [5].

• Severitatea sarcoidozei pulmonare variază de la cazuri asimptomatice, descoperite întâmplător cu ocazia unei radiografii toracice, la boala cronică progresivă, refractară la tratament [4].

Epidemiologie

• Deși prevalența a fost estimată la 10-20 cazuri per 100 000 din populație, cifrele variază considerabil între regiunile geografice și între diferitele rase [6], riscul de a face sarcoidoză fiind de trei-patru ori mai mare pentru afro-americani decât pentru caucazieni [7]. Nord-europenii (160 cazuri din 100 000 persoane) și afro-americanii (141 cazuri din 100 000 persoane) sunt grupurile etnice cel mai frecvent afectate.

• Raportul sex masculin: feminin este de 1:2. Morbiditatea, mortalitatea și afectarea extrapulmonară sunt mai crescute la femei [8, 9].

• Afectează preponderent adulții mai tineri de 40 ani, cu incidența maximă la persoanele cu vârste cuprinse între 25-35 de ani. Un alt doilea vârf apare la femeile de 45-65 de ani. [9, 10]. Debutul bolii este cu 10 ani mai devreme la afro-americani [6].

• În ultimele trei decenii, se notează o creștere a mortalității în sarcoidoză, insuficiența respiratorie fiind principală cauză asociată decesului [4].

Etiopatogenie

• Deși au trecut peste 150 de ani decând a fost descris primul caz de către Jonathan Hutchinson în

1859, sarcoidoza rămâne **o afecțiune cu etiologie necunoscută** [10]. Cu toate acestea, numeroase studii au sugerat rolul important în dezvoltarea bolii pe care îl are combinarea unor factori, precum expunerea la un antigen al unei persoane cu predispoziție genetică, persoană aflată totodată sub influența unor factori de mediu nefavorabili [5].

• Sarcoidoza este considerată a fi rezultatul unui răspuns imun exagerat la antigeni încă dificil de identificat [9]. Elementul cardinal al sarcoidozei este prezența limfocitelor T CD4+ care interacționează cu celulele prezentatoare de antigen (celule dendritice, macrofage) pentru a iniția formarea și menținerea granuloamelor în țesuturile cu boală activă. Expansiunea oligoclonală a limfocitelor T CD4+ sugerează că un antigen patogenic inițiază boala. Odată activate de prezența antigenului în sarcoidoză, macrofagele secretă citokine proinflamatorii, precum interferon-gamma, IL-2, IL-12, IL-4, 5, 6, 10 și TNF-α [6]. Limfocitele T CD4 se împart in 2 subtipuri în funcție de profilul citokinelor eliberate:

– limfocite Th1, predominante în sarcoidoză secretă IL-2, TNF-α și determină formarea granuloamelor și inhibarea procesului fibrinogenetic;

– limfocite Th2, supresate în favoarea Th1 secretă IL-4, IL-5 (care stimulează creșterea fibroblaștilor și producția de colagen) și IL- 10.

În progresia și dezvoltarea sarcoidozei este extrem de importantă *balanța Th1-Th2*. Înclinarea balanței spre profilul Th2 stă la baza dezvoltării modificărilor fibrotice pulmonare [6, 11].

• Heterogenitatea epidemiologiei sarcoidozei a dus la dezvoltarea unor teorii în dezvoltarea bolii:

– implicarea unor *factori din mediul ambiant* (anumite plante sau polenuri, precum polenul de pin; solul argilos; surse de apă) [10];

– implicarea unor *factori din mediu profesional*. Expunerea ocupațională la zirconiu, beriliu sau aluminiu se asociază cu apariția granuloamelor similare celor din sarcoidoză. Expunerea profesională la praful emanat de evenimentele din 11 septembrie 2001 de la World Trade Center, în contextul diferitelor operațiuni de salvare și recuperare, a evidențiat o creștere a incidenței bolii pulmonare granulomatoase sarcoidosis-like [13];

– implicarea unor *agenți infecțioși*: micobacterii sau cutibacterii (fostele propionibacterii), bacterii, virusuri, fungi. Similaritatea histopatologică a sarcoidozei cu infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* a condus la numeroase cercetări în a evalua posibilitatea implicării acestui organsim în etiologia bolii. În ciuda unor studii care au găsit evidențe ale prezenței M.tuberculosis în țesutul sarcoidotic, alte cercetări similare nu au confirmat aceste rezultate [13];

– intervenția unor *factori genetici* în expresia bolii (antigene majore de histocompatibilitate HLA-B8, CW7, DR3 - asociate cu prezența eritemului nodos, determinări articulare și evoluția spontan favorabilă caracteristică sindromului Löfgren; HLA-B13 - evoluția cronică persistentă) [10]. Au fost descrise numeroase cazuri de agregare familială a sarcoidozei [14].

– Alți factori implicați în etiopatogenia sarcoidozei: Vimentin – ar putea avea un rol potențial antigenic în sarcoidoză (sdr. Löfgren) [13].

Tablou clinic

Sarcoidoza poate afecta aproape orice sistem sau organ, simptomele și semnele fiind extrem de variabile. Prezentarea clinică a bolii diferă în funcție de extensia și severitatea afectării organului implicat. Determinările sarcoidozei sunt adesea extratoracice și aproape întotdeauna toracice [11].

• **Modalități de debut**:

– ***Asimptomatic*** - În *aproximativ 50% din cazuri* boala poate fi asimptomatică! În acest caz, ea este *descoperită* de obicei *întâmplător*, cu ocazia efectuării unei radiografii pulmonare, înaintea apariției simptomatologiei

– ***Acut*** (20-50% pacienți), cu remisie spontană în primii doi ani

– ***Insidios*** [7, 14].

• **Manifestări clinice** pot fi:

– ***generale, nespecifice***: febră, transpirații, mialgii, scădere ponderală, etc. Inflamația sistemică contribuie la dezvoltarea slăbiciunii musculare și a scăderii toleranței la efort [15].

– ***specifice*** afectării unui anumit organ/sistem.

Cu toate că numeroase cazuri de sarcoidoză sunt dificil de recunoscut clinic, anumite caracteristici sunt considerate a fi ***extrem de sugestive pentru conturarea diagnosticului pozitiv*** și **nu este obligatorie biopsia *nodulilor limfatici*** [16]. Este vorba despre:

- *sindromul Löfgren* (caracterizat prin: debut acut (20-50% cazuri); adenopatii hilare; eritem nodos; febră; poliartralgii) [2];
- *sindromul Heerfordt* (hipertrofia glandelor parotide, la care se asociază febră, paralizie facială, uveită anterioară);
- *lupus pernio* (plăci purpurii la nivelul feței, degetelor, genunchilor) [11].

Afectarea respiratorie

Se întâlnește la aproape toți pacienții cu sarcoidoză, chiar și la cazurile care prezintă doar manifestări extratoracice (30%) și la care există concomitent și alveolită subclinică [11].

Simptomele cele mai frecvente includ: tusea, dispneea, durerea toracică, la care se asociază adesea simptome nespecifice precum: fatigabilitatea, febra și scăderea ponderală, mai ales la cei cu vârste peste 70 de ani [1]. Wheezingul și reactivitatea căilor aeriene se pot întâlni când există afectarea endobronșică a sarcoidozei sau în cazul fibrozei centrate pe căile aeriene. În cazul bronșiectaziilor de tracțiune, apărute consecutiv fibrozei din stadiile avansate ale sarcoidozei, tabloul clinic este reprezentat de producție cronică de spută purulentă și posibil hemoptizie [6].

Afectarea pleurală este rară (5% cazuri) sub forma de: pleurezii (exudative limfocitare), pneumotorax, hemotorax sau chilotorax. Cavitățile sau formarea de bule, pot fi alte manifestări rare, apărute în contextul determinării pulmonare. Dacă sarcoidoza implică căile aeriene superioare, manifestările îmbracă tabloul clinic al unei afecțiuni nazale, sinusale sau laringiene cronice [11]. Adițional, unii pacienți pot prezenta infecții pulmonare, inclusiv aspergiloame la nivelul cavităților formate. Întrucât procesul de formare a granuloamelor este destul de lent, este puțin frecvent ca o exacerbare acută să determine un declin precipitat al bolii așa cum se întâlnește la pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică (FPI). Cu toate acestea, există posibilitatea de decompensare a sarcoidozei prin alte complicații, precum infecțiile acute, insuficiența cardiacă sau trombembolismul pulmonar [6].

Examenul obiectiv este de multe ori normal sau sărac în elemente patologice (de ex. grade variabile de tahipnee, tahicardie), chiar și în formele cu fibroză pulmonară, când ralurile crepitante ar putea uneori să fie absente la ascultația aparatului respirator. Hipocratismul digital este rar, întâlnit mai ales în formele cu fibroză pulmonară extinsă [8]. În contextul afectării pulmonare interstițiale importante, pot să apară scăderi ale saturației de oxigen la efort.

Deși ***manifestările extrapulmonare ale sarcoidozei*** nu reprezintă tema acestui capitol, este important de subliniat că, fiind o boala multisistemică, sarcoidoza trebuie să fie recunoscută și investigată de numeroase specialități, fiind necesară o abordare multi- și interdisciplinară a bolii. ***Sarcoidoza cardiacă*** (tulburările de ritm și de conducere; tardiv, afectarea cordului drept), ***oculară*** (uveita frecvent acută sau cronică anterioară/posterioară, keratoconjunctivita sicca, sdr. Mikulitz), ***cutanată*** (eritem nodos, granuloame cutanate (sarcoidele), noduli subcutanați, lupus pernio, erupții maculopapulare, formarea de cheloid pe cicatrici vechi), afectarea ***osteoarticulară*** (artrită), ***musculară*** (miopatii), ***neurosarcoidoza*** (afectare nervi cranieni), ***afectarea sistemului limfatic*** (adenopatii hilare, mediastinale, periferice, splenomegalie), afectarea ***hepatică, digestivă***, anomaliile ***hematologice***, ale ***metabolismului fosfocalcic*** (hipercalcemie, hipercalciurie, nefrocalcinoză), manifestările ***endocrine*** (diabet insipid, afectarea parotidiană), la nivelul aparatului ***urinar*** (nefrita interstițială granulomatoasă, glomurelonefrită), ***genital*** [11] – reprezintă determinări extratoracice, care pot să se întâlnească în proporție variabilă, fie izolat, fie în asociere cu deteminările intratoracice.

Investigații paraclinice

Radiografia toracică reprezintă elementul principal de la care pleacă de cele mai multe ori diagnosticul de sarcoidoză. Toți pacienții la care se suspicionează sarcoidoza trebuie să efectueze o radiografie

toracică. Afectarea pulmonară este prezentă în peste 90% de cazuri [17].

Clasificarea convențională bazată pe stadializarea radiologică (fig. 21.1), este universal cunoscută, având rol în a ușura comunicarea și a oferi anumite informații orientative despre prognostic, dar nu reflectă activitatea bolii sau deficitele funcționale. Deseori există discordanțe între imaginea radiologică și tabloul clinic, datele funcționale sau aspectele bronhologice [1].

În **stadiul 1**, sunt caracteristice adenopatii hilare și mediastinale bilaterale (frecvent afectare paratraheală dreaptă). Jumătate din pacienți prezintă adenopatia hilară bilaterală ca și primă expresie a bolii. Remisiunea spontană poate apare în 60-90% din cazuri, în timp ce 10% din pacienți pot rămâne cu acest aspect radiologic peste 10 ani. Prezența adenopatiilor hilare poate fi în contextul sdr. Löfgren [1].

În **stadiul 2** de boală, în care coexistă adenopatiile hilare și mediastinale cu infiltratele pulmonare reticulare, acestea din urmă mai frecvent distribuite în regiunile apicale față de cele inferioare, remisiunea spontană poate să apară la 40-70% din pacienți.

În **stadiul 3**, în care infiltratele pulmonare reticulare sunt izolate, remisiunea spontană e posibilă la 10-30% din cazuri.

În **stadiul 4**, de fibroză pulmonară, în care pierderea de volum pulmonar este evidentă, nu mai există posibilitatea de remisiune spontană (0% cazuri) [6].

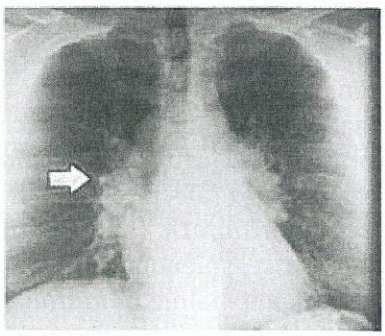
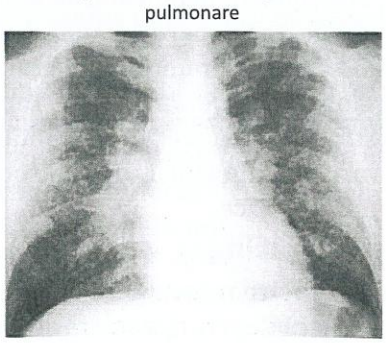
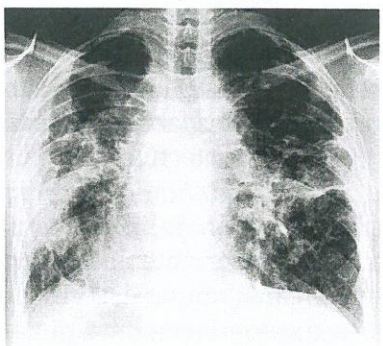
Stadiul	Aspectul radiologic	Frecvență la momentul inițial al prezentării (%)	Stadiul	Aspectul radiologic	Frecvență la momentul inițial al prezentării (%)
0	Radiografie toracică normală	5-10			
I	Adenopatii hilare bilaterale 	50	III	Infiltrate pulmonare fără adenopatii hilare	15
II	Adenopatii hilare bilaterale și infiltrate pulmonare 	25	IV	Fibroză pulmonară 	5-10

Fig.21.1. Stadializarea radiologică convențională a afectării toracice [după 11 adaptat]

Tomografia computerizată toracică de înaltă rezoluție (High resolution computed tomography - HRCT).

Se efectuează de cele mai multe ori după radiografia toracică, pentru o apreciere cu acuratețe mai mare a modificărilor detectate și implicit, stabilirea mai exactă a prognosticului. Astfel, unii pacienți considerați stadiul 1 pe radiografia toracică, vor fi clasificați în stadiul 2 dacă sunt modificări corespunzătoare pe tomografia computerizată. HRCT toracică se corelează mai bine cu afectarea funcțională [5]. De asemenea, este indicată la pacienții cu tuse sau dispnee de cauză necunoscută, la care radiografia pulmonară este aparent normală (stadiul 0).

Există numeroase aspecte HRCT care pot fi întâlnite în sarcoidoză (fig. 21.2a,b): adenopatii hilare bilaterale, micro și macronoduli cu distribuție de-a lungul bronșiilor, vaselor și subpleural, modificări fibrotice cu o predispoziție pentru regiunile pulmonare apicale și medii, cu distorsiune a arhitecturii plămânilor și bronșiectazii de tracțiune, fibroză cu aspect de „sticlă mată" sau „fagure de miere", mase conglomerate, condensări alveolare, chiste, etc. [17, 18]. Trunchiul arterei pulmonare poate să fie mărit și pot exista semne de afectare ale ventriculului drept dacă este prezentă hipertensiunea pulmonară [6].

Din punct de vedere al corelației dintre HRCT și modificările histopatologice, cu toate că poate exista alveolită limfocitară, ea este rareori identificată la cei cu sarcoidoză clinic semnificativă [1].

Un *aspect HRCT caracteristic sarcoidozei* îl reprezintă prezența nodulilor de dimensiuni mici cu distribuție perilimfatică, predominant în interstițiul peribronhovascular, în apropierea scizurilor și în regiunile centrolobulare (fig. 21.3) [6].

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) (Fluorine18-fluorodeoxyglucose 18F-FDG)

Cu toate că rolul nu este stabilit cu certitudine, poate fi o investigație utilă în identificarea leziunilor oculte, cu scopul de a crește accesibilitatea biopsiei sau în completarea rezonanței magnetice nucleare (RMN) în cazul evaluării sarcoidozei cardiace [1]. Este folosită tot mai mult, înlocuind teste mai vechi precum scintigrafia cu Galiu-67 sau cu Thallium-201. FDG-PET poate fi utilizată și ca marker de prognostic

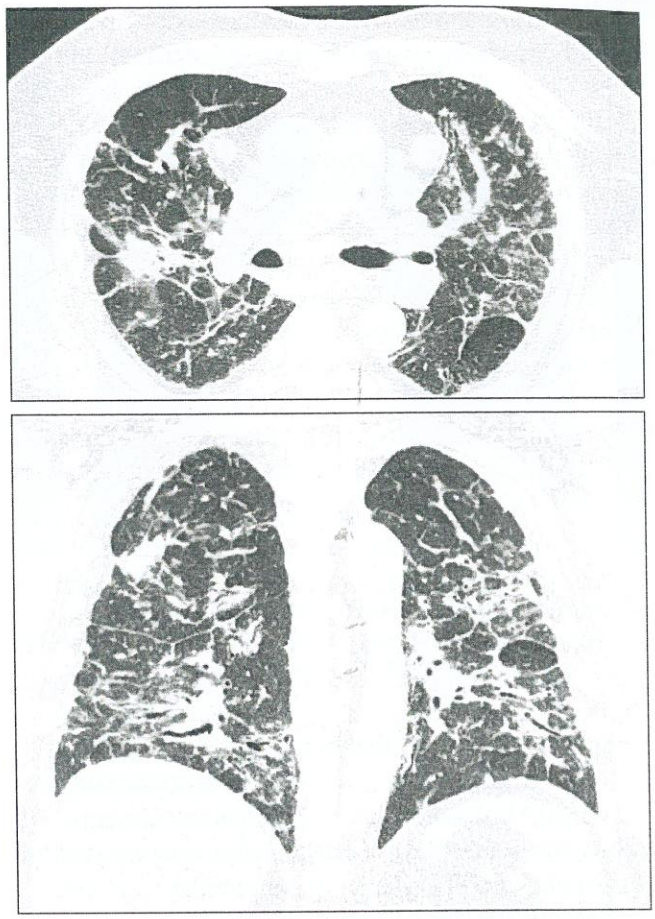


Fig.21.2a,b. Aspect HRCT toracic sugestiv pentru varietatea de aspecte care pot coexista în sarcoidoză (fibroza pulmonară cu opacități pulmonare retractile, distorsiuni bronho-vasculare) (*Arhiva Spitalului de Pneumoftiziologie „Leon Daniello" Cluj-Napoca*)

al funcției pulmonare [5]. Printre dezavantaje se numără faptul că nu poate diferenția sarcoidoza de malignități sau de infecție [1].

Scintigrafia cu Galiu-67

Întrucât are sensibilitate joasă, este folosită, la cazuri selecționate, în evaluarea extensiei și distribuției leziunilor inflamatorii. Este înlocuită tot mai des cu tomografia cu emisie de pozitroni. Nu se corelează foarte bine cu tabloul clinic sau cu modificările radiologice și funcționale. Prezența simultană a captării intratoracice în ganglionii intratoracici, sub forma literei grecești „lambda" și a captării simetrice în glandele parotide și lacrimale - aspect „panda" - este cu specificitate foarte mare pentru sarcoidoză [1,11].

Fig.21.3. Aspect HRCT sugestiv pentru sarcoidoză - Noduli de dimensiuni mici cu distribuție perilimfatică, predominant în interstițiul peribronhovascular, în apropierea scizurilor și în regiunile centrolobulare (*Arhiva Spitalului de Pneumoftiziologie „Leon Daniello" Cluj-Napoca*)

Scintigrafia cu Thallium-201

Poate fi utilizată în stabilirea diagnosticului și a activitității bolii, mai ales în suspiciunea sarcoidozei miocardului, cu toate că există alte teste preferate (RMN, FDG-PET) [1, 18].

Testele funcționale respiratorii

Includ: spirometria, măsurarea volumelor pulmonare, difuziunea CO prin membrana alveolo-capilară (DLCO), testul de mers de 6 minute, gazometria arterială. Pot da rezultate variabile în funcție de extinderea și severitatea bolii, precum și în funcție de prezența complicațiilor [6].

Nu sunt specifice sau sensibile, dar sunt utile în evaluarea respiratorie la momentul inițial de diagnostic, în decizia terapeutică, pentru aprecierea evoluției și a prognosticului bolii, deși, nu există întotdeauna o concordanță cu tabloul clinic sau cu modificările radiologice. Astfel, pot apărea modificări funcționale respiratorii importante și la pacienții în stadiile radiologice 0 sau 1 (20% cazuri). Invers, stadiile radiologice avansate, cum este stadiul 3, pot avea parametrii respiratori normali [11].

Deși obstrucția căilor respiratorii poate să apară în orice stadiu al bolii, ea crește în prevalență pe măsura creșterii stadiului radiologic. Cu toate acestea, medicația bronhodilatorie nu se utilizează de rutină, întrucât obstrucția ventilatorie din sarcoidoză nu pare să răspundă la această terapie. De subliniat și faptul că, parametrii funcționali inițiali nu prezic probabilitatea de progresie a bolii. Un index compozit, derivat din valorile predictive ale VEMS, CVF și DLCO, poate fi util în predicția mortalității [6].

Majoritatea pacienților cu sarcoidoză pot avea probe funcționale respiratorii în limite normale [6]. Dintre tipurile de anomalii, se pot întâlni:

- sindromul restrictiv (reducerea capacității vitale și a capacității pulmonare totale), cel mai des întâlnit la cei cu sarcoidoză; se asociază cu reducerea DLCO [1];
- sindromul obstructiv – 1/3 cazuri, frecvent în sarcoidoza endobronșică;
- disfuncția ventilatorie mixtă obstructivă/restrictivă;
- hiperreactivitatea bronșică nespecifică [1].

Este recomandată o evaluarea funcțională respiratorie anuală.

Alterarea difuziunii prin membrana alveolo-capilară (DLCO) – apare precoce, inclusiv la cei la care nu se obiectivează modificări radiologice. Desaturarea indusă de efort tinde să se coreleze cu gradul de afectare a DLCO în repaus [4].

Testul de mers de 6 minute (6MWT)

Distanța la testul de mers de 6 minute este redusă. Se corelează cu reducerea capacității vitale forțate și cu saturația în oxigen măsurată în ambulator pe pulsoximetru [19].

Gazometria arterială

Oxigenarea se evaluează cel mai frecvent prin pulsoximetrie în repaus și deseori și la efort. Gazometria arterială poate releva parametrii în limite fiziologice sau poate să evidențieze hipoxemie și hipocapnie (în condiții de hiperventilație) sau hipoxemie și hipercapnie (în cazul insuficienței respiratorii acute/cronice) în formele avansate de boală [4]. Efortul fizic accentuează aceste modificări ale schimbului gazos [1].

Endoscopia bronșică

Bronhoscopia flexibilă cu lavaj bronșiolo-alveolar, biopsia endobronșică sau biopsia transbronșică

(Transbronchial Needle Biopsy - TBNB) sau biopsia transbroșică aspirativă (Transbronchial needle aspiration - TBNA), reprezintă metodele clasice pentru diagnosticul minim invaziv al sarcoidozei. Endoscopia bronșică surprinde deseori printr-un aspect normal sau cu modificări discrete endobronșice, discordante cu anomaliile radiologice, care pot evidenția mase ganglionare mari care se mulează în jurul bronșiilor [11].

Aspectele endoscopice vizibile la bronhoscopia flexibilă sunt variate:

- Aspect normal;
- Ectazii capilare în rețea (difuz sau parcelar);
- Plăci alb-gălbui-sidefii-roșietice la suprafața mucoasei;
- Procese compresive extrinseci;
- Noduli milimetrici la nivelul mucoasei;
- Stenoze, tracțiuni, atrofie a mucoasei – în stadiile II-III [20].

Biopsia leziunilor endobronșice confirmă diagnosticul de sarcoidoză la peste 70% din pacienți. Chiar dacă mucoasa are aspect normal, biopsia poate evidenția granuloame epitelioide gigantocelulare necazeificate la aproape jumătate din pacienții cu sarcoidoză [3, 7, 11]. La toți pacienții la care se face evaluarea bronhosopică trebuie să fie căutată *afectarea endobronșică* care poate exista la aproximativ 40% din pacienții din stadiul 1 și la aproximativ 70% din cazurile aflate în stadiile 2 sau 3 [1].

Biopsia transbronșică (TBNB) – are un randament diagnostic de 50-70% la pacienții cu suspiciune imagistică de sarcoidoză [1].

Criobiopsia transbronșică (Transbronchial cryobiopsy - cryo-TBB), care necesită echipament și bronholog specializat în această procedură, poate reprezenta o alternativă la pacienții cu suspiciune de sarcoidoză în forme atipice, la care celelalte proceduri de biopsie bronșică nu au fost concludente [1].

Lavajul bronhiolo-alveolar (LBA) în sarcoidoză oferă informații orientative, utile în algoritmul de diagnostic al bolii. Predominanța limfocitară peste 25% a LBA sugerează un proces granulomatos, dar nu are nici specificitate, nici sensibilitate pentru diagnosticul de sarcoidoză [1]. Are însă importanță pentru a exclude infecții (micobacterii, actinomicoze, fungi) sau berilioza cronică, care pot detemina reacții granulomatoase, și malignități, ca și alternative de diagnostic [8].

Analiza lichidului de lavaj relevă o creștere a numărului total de celule cu predominanța limfocitelor T (alveolită limfocitară), cu un *raport CD4/CD8 crescut* de peste 3.5:1 (specificitate de 93-96%, sensibiltitate de 53-59%). Un raport CD4/CD8 > 10 are o specificitate de peste 99% pentru sarcoidoză. Cu toate acestea, LBA poate avea o citologie normală în 15% din cazuri, astfel încât este difícil de exclus sarcoidoza [21]. Un raport CD4/CD8 normal sau crescut este un factor de prognostic favorabil, din punct de vedere funcțional și terapeutic [1, 11, 18, 20]. Procentele crescute de neutrofile (> 3%) și de eozinofile (> 1%) în LBA sunt markeri ai evoluției și progresiei bolii.

Cu toate că ghidurile americane ATS (American Thoracic Society) nu recomandă de rutină subfenotiparea limfocitelor T, în cazul suspiciunii de sarcoidoză și a limfocitozei de peste 16% în BAL, un raport CD4/CD8 mai mare de 4:1, este înalt sugestiv pentru sarcoidoză [1, 16].

Ecobronhoscopia EBUS - endobronchial ultrasound) și ecoendoscopia EUS (transesophageal endoscopic ultrasound) – sunt tehnici endoscopice care folosesc în timp real ultrasonografia pentru vizualizarea structurilor din interior și adiacente pereților căilor respiratorii *via* bronhie (EBUS) sau via esogaf (EUS). Combină bronhoscopia cu ecografia, fiind metoda de elecție în diagnosticarea mediastinului antero-superior, cu investigarea unor importante stații ganglionare. EBUS și EUS au randament diagnostic în 80-90% din cazurile cu suspiciune clinică de sarcoidoză și adenopatii mediastinale și nu se asociază cu efecte adverse serioase. ***EBUS cu puncție fină aspirativă (EBUS- TBNA)*** sau combinația EBUS-TBNA cu biopsia transbronșică a parenchimului pulmonar cresc semnificativ acuratețea diagnosticului [1,6].

Mediastinoscopia, biopsia pulmonară video-asistată (VATS) (când leziunile nu sunt accesibile mediastinoscopiei) sau ***biopsia pulmonară deschisă*** (morbiditate de 20-30%, mortalitate corelată cu severitatea bolii), au un randament de diagnostic de

90-100%, 85-92% și respectiv 90-95% din cazuri [6]. Cu toate acestea, sunt tot mai rar utilizate [2], locul fiind luat în numeroase cazuri de către EBUS.

Angiotensin - convertaza serică (ACS)

Reprezintă un biomarker care poate sprijini diagnosticul de sarcoidoză dar nu are valoare echivalentă cu diagnosticul histopatologic de granulom. Poate fi în titru crescut la 40-80% din pacienții cu sarcoidoză care nu sunt cu tratament inițiat, dar are o sensibilitate joasă (rezultate fals negative) și o specificitate redusă, nivelul ei fiind crescut și în alte afecțiuni (limfoame, granulomatoze, pneumoconioze, FPI, etc.) [8]. Administrarea de inhibitori de enzimă de conversie poate suprima nivelul seric de ACS. Mai mult, existența unui polimorfism genetic este reponsabilă de o variabilitate interindividuală care poate determina o clasificare eronată a unor pacienți, utilizând acest biomarker [1]. Rolul monitorizării nivelului seric de ACS ca și criteriu de prognostic rămâne incert [22].

Interleukina 2 solubilă seric (sIL-2R) poate avea rol în evaluarea activității bolii, în mod particular în formele de sarcoidoză cu determinări extratoracice, dar nu poate prezice răspunsul la tratament. La momentul actual, nu există niciun biomarker pe care să se bazeze diagnosticul pozitiv sau de excludere al sarcoidozei, sau care să monitorizeze activitatea bolii sau să ghideze decizia terapeutică [1].

Teste biologice

Creșterea ușoară a proteinei C-reactive (1/3 pacienți)(PCR) sau a vitezei de sedimentare a eritrocitelor oferă doar informații despre inflamația nespecifică. Corelația între nivelul PCR și fatigabilitate [1] sau răspunsul la tratament, rămân a fi studiate în viitor [23]. Dozarea creatininei serice (suspiciune de sarcoidoză renală), a nivelului seric al transaminazelor sau al fosfatazei alcaline (suspiciune sarcoidoză hepatică), al producției de 25- și 1,25-OH vitamina D, reprezintă teste recomandate de a fi efectuate ca și screening la pacienți cu suspiciune de localizare extratoracică a sarcoidozei [16].

Alte anomalii de laborator sunt: anemia, leucopenia (5-10% cazuri), eozinofilia (3%), trombocitopenia, hipercalcemia cu hipercalciuria (15-20% cazuri) ca urmare a secreției ectopice de vit D3, hipergamma-globulinemia (30-80%), prezența complexelor imune circulante, a factorului reumatoid pozitiv, ș.a [1, 11].

Testul Kweim

Este un test utilizat în special în cercetare, fiind greu de preparat și standardizat, ca atare nu este o metodă folosită în practica clinică curentă. Are cea mai ridicată specificitate în sarcoidoză și o sensibilitate de până la 90% în sdr. Löfgren [7]. Prezintă dezavantajul posibilității de transmitere de agenți infecțioși, întrucât se utilizează extract de țesut sarcoid uman injectat intradermic. Formarea de granuloame specifice la 4-6 săptămâni de la inoculare reprezintă un test pozitiv [1, 17].

Testarea intradermică la tuberculină

Este utilizată când intră în discuție o posibilă excludere a infecției cu *Mycobacterium tuberculosis*. Reacția negativă, anergică din sarcoidoză apare ca urmare a deprimării hipersensibilității întârziate din cauza „compartimentalizării limfocitare", un test pozitiv fiind înalt sugestiv pentru infecția cu micobacterii tuberculoase [1, 11].

Investigațiile specifice fiecărei afectări de organ, în funcție de tabloul clinic, includ: *examenul oftalmologic care trebuie efectuat de rutină*; electrocardiograma, ecocardiografia transtoracică, monitorizarea Holter sau angiografia coronariană, rezonanța magnetică nucleară în sarcoidoza cardiacă sau neurosarcoidoza, ș.a. [1, 7].

Examenul histopatologic

În sarcoidoză examenul histopatologic evidențiază ***granulomul epitelioid necazeificat***, format din celule epitelioide, celule gigante și limfocite, celulele CD4 fiind dispuse central, iar cele CD8 dispuse periferic. Granuloamele sarcoidotice pot fi localizate oriunde în organism cu o predilecție pentru ganglionii intratoracici, plămâni, ficat, splină, piele, etc. [1, 18].

Diagnosticul

Nu există un test diagnostic specific pentru sarcoidoză. Diagnosticul de sarcoidoza nu este standardizat și rămâne unul **de excludere**; nu există teste definitive, sensibile și specifice de confirmare.

Diagnosticul **se ridică pe baza a trei criterii majore**:

1. tabloul clinico-radiologic, biologic-sugestiv;

2. evidențierea histopatologică a granuloamelor epitelioide necazeificate în unul sau mai multe piese de biopsie (cu excepția situațiilor menționate la cap. tabloul clinic, unde biopsia nu este obligatorie);

3. excluderea altor afecțiuni cu tablou clinic și histopatologic asemănător de boală granulomatoasă [16].

Anumite investigații paraclinice (CT toracic, lavaj bronhiolo-alveolar) de orientare diagnostică, permit precizarea probabilității clinice de sarcoidoză. Evidențierea leziunilor granulomatoase tipice reprezintă a doua etapă în algoritmul diagnostic [3].

Diagnosticul diferențial este parte esențială în diagnosticul sarcoidozei. Necesită uneori teste speciale: serologice, microbiologice, determinare de anticorpi [11].

Diagnosticul de sarcoidoză trebuie să fie completat cu:

Evaluarea extinderii și severității bolii – se face periodic, încă de la prima consultație, cu o monitorizare riguroasă, periodică, de lungă durată, a tabloului clinic, radiologic, serologic și funcțional;

Evaluarea activității bolii – se realizează din punct de vedere clinic, paraclinic (serologic – markeri de activitate ai bolii ACS, IL-2 serum solubilă) și imagistic [1, 11].

Evoluție și prognostic

Factori de prognostic negativ:

- Debut al bolii peste 40 de ani;
- Rasa afro-americană;
- Manifestări ale bolii cu durată de peste 6 luni;
- Stadiul III de boală pe radiografia pulmonară;
- Reducerea cu peste 60% din valoarea prezisă a volumelor pulmonare sau a DLCO;
- Determinări ale sarcoidozei în peste 3 organe;
- Anumite localizări extratoracice ale sarcoidozei: uveita cronică, sarcoidoza miocardică, neurosarcoidoza, hipercalcemia cronică, splenomegalia ș.a. [11].

Complicații

Printre complicațiile posibile ale sarcoidozei pulmonare se numără:

- trombembolismul venos (venousthromboembolic disease, VTE) – care reprezintă o condiție medicală compusă din alte două afecțiuni asociate: tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară;
- aspergiloza pulmonară cronică (Chronic pulmonary aspergillosis, CPA) – întâlnită la 2 % din cazuri, se prezintă cel mai frecvent ca și aspergilom în sarcoidoza fibrochistică sau în sarcoidoza cavitară;
- hipertensiunea arterială pulmonară – apare ca și o complicație a formelor cu fibroză avansată. Se corelează cu hipoxia dar nu se corelează cu parametrii spirometrici [1].

Tratamentul

Din cauza lipsei unor studii clinice înalt calitative, tratamentul sarcoidozei este lipsit de standardizare [6]. Întrucât boala are o mare variabilitate clinică, cu o progresie imprevizibilă și răspuns uneori incomplet la tratament, se recomandă ca abordarea fiecărui pacient cu sarcoidoză să se facă *individualizat* [11].

Principale obiective sunt:

- remisiunea simptomatologiei;
- prevenirea dezvoltării fibrozei pulmonare [11, 24];
- tratamentul determinărilor extratoracice;
- tratamentul comorbidităților și al complicațiilor sarcoidozei [6].

O proporție mare de cazuri evoluează spontan către rezorbție. Astfel, este dificil de stabilit momentul pentru inițierea tratamentului. 75% din pacienți necesită de cele mai multe ori doar tratament simptomatic cu AINS.

În aproximativ 10% din cazurile cu afectare extrapulmonară, respectiv la 15% din pacienții cu afecțiune pulmonară persistentă se recomandă instituirea terapiei [10, 11].

Corticoterapia rămâne piatra de temelie în managementul acestei boli orfane (tabel 21.1). Corticoizii orali (CSO) ameliorează simptomele, parametrii spirometrici și anomaliile radiologice. În ciuda folosirii lor îndelungate în practica clinică, există încă o mare variabilitate în ceea ce privește dozele, durata și scăderea treptată a regimurilor de CSO. Este în general agreată o durată de câteva luni de tratament corticoid. Este recomandat ca pacienților să le fie explicate posibilele efecte secundare asociate cu corticoterapia, astfel încât să fie informați și să-și exprime consimțământul la planul

Tabel 21.1. Recomandări de tratament și de monitorizare a sarcoidozei [după 11 adaptat]

Stadiul	Particularități	Recomandări, monitorizare
I	Asimptomatici, fără afectare funcțională	Monitorizare, fără tratament. Evaluare la 3 luni în primul an, apoi la 6 luni
	Artralgii, febră, tuse, dispnee	Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) Dacă nu există răspuns la AINS, cură scurtă de CSO 10-30 mg/zi
	Afectarea funcției respiratorii	Necesită investigarea prezenței sarcoidozei endobronșice (utilă corticoterapia); corticoizi inhalatori; Observație, fără tratament; dacă afectarea persistă sau se agravează – steroizi
II	Asimptomatici, afectare ușoară a funcției respiratorii	Urmărire fără tratament, evaluare la 2-3 luni – tratament dacă se agravează
	Asimptomatici, afectare severă a funcției respiratorii	Tratament steroidic
	Simptomatici respirator	Tratament steroidic Monitorizare pe termen nedefinit
III	Asimptomatici, afectare usoară a funcției respiratorii.	Urmărire fără tratament, evaluare frecventă Tratament dacă se agravează/persistă
	Simptomatici/afectarea funcției respiratorii	Tratament steroidic Monitorizare pe termen nedefinit
IV		Tratament steroidic, tratamentul complicațiilor, transplant pulmonar Monitorizare pe termen nedefinit
Orice stadiu	Afectare extratoracică	Tratament local (cutanat, local, etc.) Criterii de severitate: Steroizi orali în doze mari - indicație absolută Cei cu afectare severă, monitorizare pe termen lung, indiferent de stadiul radiologic

terapeutic. Printre efectele secundare se numără: retenția hidrică, hiperglicemia, hipertensiunea, miopatia, osteoporoza, cataracta, glaucomul, ș a. Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale și a glicemiei pe toată durata CSO.

Doza recomandată de ghidurile internaționale este: *doza de atac – 20-40 mg/zi* de prednison sau echivalent (pentru sarcoidoza pulmonară) pentru 6-8 săptămâni, urmată de o scădere progresivă, la o *doză de întreținere de 5-10mg/zi* pentru 6-9 luni. În general tratamentul durează aproximativ 1 an.

La cei la care se oprește corticoterapia, apar recăderi ale bolii în 14-74 % din cazuri, jumătate dintre ele în primele 2-6 luni, iar la 20% din cazuri la 12 luni de la stoparea CSO. Dintre factorii predictori ai recăderii sarcoidozei pulmonare tratate cu corticoizi se numără: istoricul de fumat și creșterea cu peste 70% a neutrofilelor circulante [6].

Corticoizii inhalatori nu se recomandă în general ca și terapie inițială în sarcoidoza pulmonară. Ei se pot folosi ca terapie adjuvantă în cazul în care predomină tusea seacă, hiperreactivitatea căilor respiratorii/astm bronșic asociat, leziuni endobronșice, sau dacă simptomele clinice și anomaliile funcționale ventilatorii sunt ușoare Pot fi utilizați ca și terapie de fond dacă sunt necesare doze minime de întreținere de CSO sau sunt prezente efecte secundare ale steroizilor orali [6, 11].

Nu există date publicate despre rolul corticoizilor administrați intravenos în sarcoidoza pulmonară, cu toate că uneori se utilizează la pacienții spitalizați [6].

Ca și alternativă la persoanele (aproximativ 10% din cazurile de sarcoidoză) la care se nu se poate realiza scăderea dozelor de corticoizi orali sub 10 mg/zi pentru că apar recăderi ale bolii sau la persoanele la care apar efecte adverse importante sau se înregistrează eșecul corticoterapiei, se pot administra **tratamente imunosupresoare sau citotoxice** (ciclosporina, metotrexat, hidroxiclorochină, azatioprină, infliximab și thalidomida, etc.). Întrucât toți agenții citotoxici au potențial hepatotoxic și determină citopenii de grade variabile, și pot crește riscul de infecții cu germeni oportuniști, se recomandă monitorizarea regulată a hemoleucogramei și a probelor hepatice pe durata tratamentului cu acești agenți.

- ***Metrotrexat*** oral – cel mai folosit agent citotoxic de linia a doua în tratamentul sarcoidozei pulmonare. Se recomandă 5-20 mg/săptămână. Dintre efectele secundare: greață, stomatite, hepatite, pneumopatie, supresie medulară.
- ***Azatioprina*** – doza de 5-200 mg/zi. Poate determina: greață, hepatită, mialgii, supresie medulară.
- ***Leflunomida*** – 10-20 mg/zi. Efecte secundare: diaree, greață, alopecie, hepatită, neuropatie.
- ***Micofenolat mofetil*** – doza de 500-3 000 mg/zi. Poate determina: greață, diaree, hepatită, supresie medulară.
- ***Infliximab*** – anticorp monoclonal anti-factor de necroză tumorală-α. Doza: 3-5 mg/kg IV, repetare doză la 2 săptămâni, apoi la interval de 4-8 săptămâni.
- ***Adalimumab*** – anticorp monoclonal anti-factor de necroză tumorală-α. Doza: 40-80 mg la interval de 1-2 săptămâni.
- Posibilele efecte adverse ale anticorpilor monoclonali anti-TNF-α sunt: reacții la locul injectării, infecții - inclusiv tuberculoză, malignități - inclusiv limfoame. În consecință, se recomandă testarea pentru infecția latentă tuberculoasă și hepatita virală, înainte de inițierea tratamentului și monitorizarea periodică pentru detectarea infecțiilor, asigurându-se un management corespunzător al fiecărui caz în parte [6].

Transplantul pulmonar

Poate reprezenta o opțiune terapeutică la o minoritate din cazurile de sarcoidoză la care s-au epuizat opțiunile medicamentoase. Deși nu există recomandări specifice de eligibilitate, în general pacienții simptomatici din clasa funcțională NYHA 3 și 4, care prezintă hipoxemie de repaus sau hipertensiunea arterială pulmonară severă, reprezintă candidați pentru transplantul pulmonar. Prezența concomitentă a sarcoidozei cardiace, necesită frecvent transplant cord-plămân. Cu toate că este posibilă reapariția granuloamelor sarcoide pe alografă (2/3 cazuri), majoritatea pacienților rămân asimptomatici [6].

BIBLIOGRAFIE

1. King TE, Flaherty KR, Hollingsworth H. Clinical manifestations and diagnosis of pulmonary sarcoidosis. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate. 2018:3
2. American Thoracic Society. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(2):736-55
3. Valeyre D, Cottin V. Sarcoïdose pulmonaire. Revue des maladies respiratoires. 2007;24(9):1168-71
4. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis. The Lancet Respiratory Medicine. 2018;6(5):389-402
5. Ramachandraiah V, Aronow W, Chandy D. Pulmonary sarcoidosis: an update. Postgraduate medicine. 2017;129(1):149-58
6. Aryal S, Nathan SD. Contemporary optimized practice in the management of pulmonary sarcoidosis. Therapeutic advances in respiratory disease. 2019 Aug;13:1753466619868935.
7. Thomas KW, Hunninghake GW. Clinical Presentation and Diagnostic Evaluation. JAMA. 2003;289:3300-3
8. Dumas O, Abramovitz L, Wiley AS, Cozier YC, Camargo Jr CA. Epidemiology of sarcoidosis in a prospective cohort study of US women. Annals of the American Thoracic Society. 2016;13(1):67-71
9. Kamangar N. eMedicine Specialties> Pulmonology> Interstitial Lung Diseases, https://emedicine.medscape.com/article/301914-overview
10. Râjnoveanu RM. Sarcoidoza pulmonară, În: „Elemente practice în pneumologie", Autori: C.M. Pop, D.A. Todea, M.A.Man, Ruxandra Râjnoveanu, B. Domokos-Hâncu Gergely, Editura Medicală Universitară „Iuliu Haţieganu", 2017:184-193
11. Stoicescu IP, Ioniță D. Sarcoidoza, în: Pneumologie sub redacția Miron Alexandru Bogdan, București,Ed. Universitară „Carol Davilla", 2008:275-283
12. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Medical progress. Sarcoidosis. N Eng J Med. 2007;357:2153-65

13. Fontenot A, King Jr TE. Pathology and pathogenesis of sarcoidosis. Uptodate/Internet/. 2018/cited 30 nov 2018

14. Baughman RP. Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. Lancet. 2003;361:1111-8

15. Spruit MA, Thomeer MJ, Gosselink R, Troosters T, Kasran A, Debrock AJ, Demedts MG, Decramer M. Skeletal muscle weakness in patients with sarcoidosis and its relationship with exercise intolerance and reduced health status. Thorax. 2005;60(1):32-8

16. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, Abston E, Bernstein RC, Blankstein R, Chen ES, Culver DA. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. American journal of respiratory and critical care medicine. 2020;201(8):e26-51

17. Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. Clin Chest Med 2004;25:521

18. Cîlț C. Algoritm de diagnostic în granulomatoze, în: Algoritm de diagnostic în pneumologie, Mihălțan F, București, Ed. Curtea Veche, 2007:141-156

19. Baughman RP, Sparkman BK, Lower EE. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. Chest. 2007;132(1):207-13

20. Ulmeanu R, Mihălțan FD, Cordoș I, Ulmeanu DI. Actualități în endoscopia toracică diagnostică și terapeutică. Universitară „Carol Davila", București. 2009:51-150

21. Wessendorf TE, Bonella F, Costabel U. Diagnosis of sarcoidosis. Clinical reviews in allergy & immunology. 2015;49(1):54-62

22. Ungprasert P, Carmona EM, Crowson CS, Matteson EL. Diagnostic utility of angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis: a population-based study. Lung. 2016;194(1):91-5

23. Sweiss NJ, Barnathan ES, Lo K, Judson MA, Baughman R. C-reactive protein predicts response to infliximab in patients with chronic sarcoidosis. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG. 2010;27(1):49-56

24. Cox CE, Davis-Allen A, Judson MA. Sarcoidosis. Med Clin North Am. Jul 2005;89(4):817-28

22

ALGORITM DE DIAGNOSTIC ÎN BOLILE INTERSTIȚIALE PULMONARE

Milena Adina Man, Sergiu Lucaciu

Pneumopatiile interstiţiale difuze (PID) reprezintă un grup heterogen de boli, de etiologii diferite, cu evoluţie clinică variabilă, cu aspecte imagistice complexe, cu modificări histopatologice, tratament şi prognostic diferit [1,2]. Deşi vorbim de un grup de afecţiuni intrinsec heterogene, au în comun îngroşarea interstiţiului prin mecanisme fiziopatologice diferite, cu infiltrarea peretelui alveolar cu diverse celule inflamatorii, fibroza şi proliferarea diverselor celule [3].

Diferenţierea diverselor forme de fibroză pulmonară, din grupul celor peste 200 de boli este esenţială pentru managementul corect si prognosticul acestor afecţiuni (fig. 22.1) [4].

Diagnosticul diferitelor afecţiuni interstiţiale presupune integrarea informaţiilor clinice, radiologice si patologice, cu discutarea lor de către echipa multidisciplinară în centrele cu expertiză în boli interstiţiale [5].

În 2002, Societatea Toracică Americană (ATS) împreună cu Societatea Respiratorie Europeană (ERS) au adoptat prin consens internaţional noua clasificare a pneumopatiilor interstiţiale difuze în funcţie de criterii clinice, radiologice şi patologice, updatată ulterior în 2013 [6]. Abordarea multidisciplinară a schimbat abordarea „gold standard" pentru diagnostic şi obligativitatea obţinerii unei biopsii pulmonare pentru evaluare histopatologică. Incidenţa şi prevalenţa pneumopatiilor interstiţiale este variabilă în diferite studii, în parte datorită terminologiei variate utilizate, pe de altă parte datorită subdiagnosticării bolilor prin nerecunoaşterea lor. PID reprezintă aproximativ 15% din bolile respiratorii în practica curentă [7].

Pneumopatiile interstiţiale pot avea etiologie cunoscută, secundară expunerii la diverşi factori exogeni (noxe profesionale, expuneri datorate unor hobby-uri sau accidentale, infecţii sau secundare administrării de medicamente cu toxicitate pulmonară) sau de cauză necunoscută cu posibilă predispoziţie genetică (ex. sarcoidoză, fibroza pulmonară idiopatică) [8,9].

Expunerile zilnice la diverse substanţe toxice, microorganisme, fumat activ sau pasiv, noxe respiratorii, pot aduce injurii epiteliului alveolar, iar reacţia excesivă (reparaţia excesivă) prin diverse mecanisme poate fi responsabilă de apariţia sindroamelor interstiţiale [10,11].

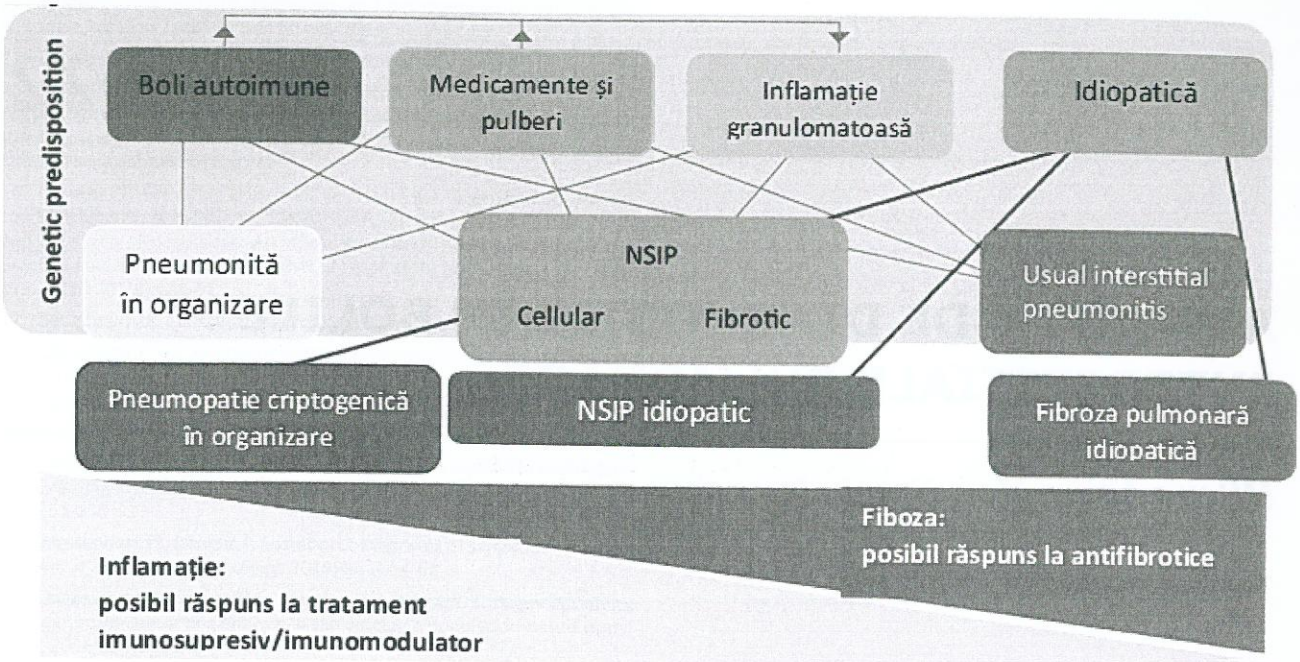


Fig.22.1. Clasificarea bolilor interstițiale în funcție de etiologie (*NSIP – penumopatie interstițială nespecifică*) [adaptat după 4]

În esență, bolile interstițiale sunt caracterizate de grade variabile de inflamație și fibroză, în unele fiind predominanta inflamația (ex. pneumonia cu organizare fibroasă) sau pneumonia interstițială nonspecifică-NSIP, în altele fiind dominantă fibroza, cu un grad redus de inflamație (ex fibroza pulmonară idiopatică. IPF) [4]. Prognosticul unui pacient cu patologie interstițiala va depinde de acuratețea diagnosticului și de precocitatea inițierii terapiei, fie ea antiinflamatorie, fie antifibrotică [12].

Clasificarea Societății Americane Toracice (American Thoracic Society ATS) și a Societății Respiratorii Europene (European Respiratory Society ERS) din 2002, updatată în 2013, a descris următoarele forme de **pneumopatii interstițiale idiopatice**:

- fibroza pulmonară idiopatică (IPF)
- pneumonie interstițială nonspecifică (NSIP)
- bronșiolită respiratorie cu afectare interstițială ILD (RB ILD)
- pneumonie interstițială descuamativă (DIP)
- pneumonie cu organizare cronică cryptogenică (COP)
- pneumonie interstițială acută (AIP) și

Alte forme de pneumopatii interstițiale idiopatice rare sunt:

- pneumopatie interstițială limfoidică (LIP)
- fibroelastoza pleuropulmonară (PPFE)
- pneumopatii interstițiale idiopatice neclasificabile, (atunci când nu se pot încadra în nici un alt pattern radiologic)(fig. 22.2) [13,6].

Când ne gândim la pneumopatii interstițiale difuze? Cum diagnosticăm pneumopatiile interstițiale difuze?

Sunt câteva componente esențiale în evaluarea bolilor interstițiale, ce trebuie urmărite la toți pacienții. Acestea includ un istoric amănunțit al simptomatologiei, unele evocatoare pentru bolile de colagen, altele relevante pentru bolile profesionale sau identificarea unor expuneri ambientale, istoricul familial de boli interstițiale pulmonare, sau colagenoze, un istoric detaliat al examenului obiectiv și efectuarea probelor funcționale respiratorii [14].

Etapa Diagnosticului clinic

În evaluarea pacientului, câteva repere pot ajuta la orientarea diagnosticului.

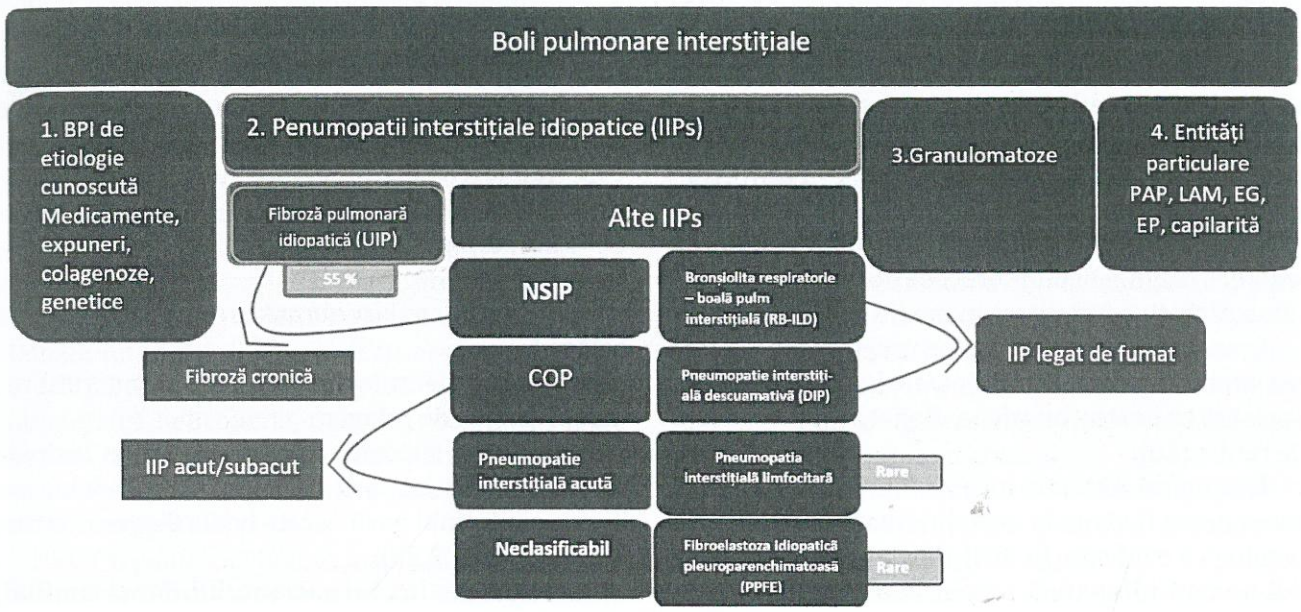


Fig.22.2. Clasificarea ATS/ERS a pneumopatiilor interstitiale difuze [13, 6]

Vârsta peste 50 de ani poate sugera diagnosticul de fibroză pulmonară idiopatică, pneumonie cu organizare fibroasă (criptogenic pneumonia), iar o vârsta relativă tânără, între 20 şi 40 de ani poate sugera sarcoidoza, boala de ţesut conjunctiv, histiocitoza X sau limfangioleiomiomatoza (LAM) [7].

Sexul feminin poate sugera o pneumopatie interstiţiala secundară unor boli sistemice cu afectare pulmonară sau limfangioleiomiomatoza (LAM), iar sexul masculin orientează diagnosticul mai frecvent spre fibroza pulmonară idiopatică sau pneumoconioze [7].

Simptomatologia pacientului poate fi sugestivă, dar deşi importantă, este **nespecifică**, neavând nici semn sau simptom **patognomonic** pentru diagnosticul de boală pulmonară interstiţială.

Dispneea de efort cu caracter progresiv, poate fi singurul simptom prezentat de pacient, ocazional acompaniat de simptome generale ca febra, astenia, fatigabilitatea.

Debutul simptomatologiei poate orienta şi el diagnosticul (debut acut, subacut sau cronic). **Un debut acut** (zile/săptămâni) este mai frecvent în afectarea difuză alveolară (Diffuse alveolar damage DAD), pneumonită interstiţială acută, vasculite, pneumonie de hipersensibilitate acută. **Debut subacut** (săptămâni/luni) este mai frecvent întâlnit în boala de ţesut conjunctiv asociată cu afectare interstiţială pulmonară, pneumonită de hipersensibilitate, afectarea interstiţială indusă de medicamente cu toxicitate pulmonară, pneumonie interstiţială nespecifică sau sarcoidoză. **Debut cronic** (luni/ani) este cel mai frecvent întâlnit în fibroza pulmonară idiopatică, pneumonia interstiţială nespecifică şi pneumonită cronică de hipersensibilitate, colagenoze sau pneumoconioze (azbestoza, silicoza) [7,15].

Pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică prezintă cel mai frecvent **dispnee de efort**, cu sau fără **tuse seacă**, ce determină scăderea semnificativă a calităţii vieţii cu modificarea rutinei zilnice şi limitarea activităţilor curente, simptomatologie atribuită adesea îmbătrânirii, bolilor cardio-vasculare, sau altor boli obstructive ca astm sau BPOC [15,16,17]. Ineficienţa medicaţiei inhalatoare ar putea sugera o eroare de diagnostic, căci 80% din pacienţii cu fibroză pulmonară au avut cel putin un inhalator recomandat pentru o boală obstructivă sau restrictivă [18].

Calitatea vieții pacientului corelează cu severitatea dispneei, simptom ce reprezintă factor de prognostic de supraviețuire. Tusea seacă poate fi un indicator-predictor de progresie a bolii [19]. Simptomele sunt nespecifice și de cele mai multe ori, pacienții au cel putin un diagnostic eronat (astm, pneumonie, bronșite, BPOC – 55% un diagnostic eronat, 38% două diagnostice eronate) înaintea stabilirii diagnosticului corect de fibroză pulmonară idiopatică, cu o întarziere in medie de 2,2 ani [18].

Prezența comorbidităților crește probabilitatea unui diagnostic întârziat/eronat, în special la pacienții cu boli coronariene, diabet zaharat și boală de reflux [20].

Examenul obiectiv nu este întotdeauna revelator și poate fi sărac în evidențierea unor elemente patologice evidente. În 90% din cazurile de fibroză pulmonară idiopatică putem întâlni raluri inspiratorii, crepitante, bazal, bilateral „Raluri Velcro" (spre deosebire de sarcoidoză, unde se întâlnesc la mai puțin de 20% din pacienți). Richeldi publica într-un studiu corelația dintre zgomotele percepute la auscultație și imaginile evidențiate la computer tomografia cu rezoluție înaltă la pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică, deși cert, doar ralurile Velcro singure, nu sunt specifice pentru IPF, apărând și în insuficiența cardiacă congestivă, însoțite și de edeme, la pacienții cu BPOC sau bronșiectazii [21].

Degetele hipocratice sunt prezente la 25-50% dintre acești pacienții, dar de cele mai multe ori într-un stadiu tardiv al bolii, când afectarea pulmonară este mare [7,15,16,22]. Prezența **wheezing**-ului sugerează eozinofilie pulmonară, sau alveolita alergică extrinsecă EAA, redenumită pneumonita de hipersensibilitate [12,15,16,22].

Prezența semnelor extrapulmonare poate orienta diagnosticul spre o boala de sistem (colagenoză, vasculita) și trebuie monitorizate, căci nu poți recunoaște decât ceea ce știi, iar căutarea acestor elemente cheie poate fi revelatorie:

- artralgii (boală de colagen ca poliartrita reumatoidă)
- leziuni musculo-scheletale: boli de colagen, miozită
- leziuni osoase: histiocitoză x, sarcoidoză
- leziunile la nivelul tegumentului (eritem nodos, noduli subcutanați posibil sarcoidoza sau fenomenele Raynaud în boli de colagen)
- bolile renale (insuficiență renală în boli de colagen sau vasculite)
- implicarea cardiacă-sarcoidoză, boală de colagen
- simptome digestive-sarcoidoză, bolile de colagen
- leziunile oculare: lupus, sarcoidoză, boli de colagen
- afectare neurologică: sarcoidoză, neurofibromatoză, boală de colagen
- afectarea sistemului endocrin, diabet insipid-sarcoidoză, histiocitoza x; implicarea glandelor-salivare; sindromul gurii uscate boala Sjogren, sarcoidoză; [12,16,22,23].

Istoricul medical al pacientului, dar și familial, poate fi și el important pentru diagnostic:

- istoric familial de IPF (fibroză pulmonară familială, microlitiaza alveolară, scleroză tuberoasă, neurofibromatoză, sarcoidoză)
- statutul de fumător (bronșiolita respiratorie – cu afectare interstițială pulmonară, pneumonie interstițială descuamativă)
- nefumătorii (sarcoidoză, pneumonită de hipersensibilitate).

Expunerea (ambientală) ocupațională sugerează fie o pneumoconioză, fie prin expunerea la antigene organice/anorganice cu reacții imunologice prin mecanism de tip III și IV (expunere la păsări, praf de cereale, mucegaiuri, umidificatoare, dar și numeroase alte noi expuneri) o posibilă pneumonită de hipersensibilitate.

Expunerea la radiații (radioterapie) **sau istoricul de boala sistemica, colagenoze** sau vasculită poate ghida diagnosticul [12,15,22,23].

A doua etapă diagnostică este cea imagistică

Etapa imagistică este esențială în diagnosticul pneumopatiilor interstițiale, iar **radiografia toracică** este o investigație de rutină a tuturor pacienților cu simptomatologie respiratorie. Imaginea radiologică patologică la radiografie sau computer tomografie este întâlnită la 90% dintre pacienții simptomatici.

La pacienţii cu simptomatologie sugestivă (ca dispnee de efort însoţită de desaturări mai mari de 3% la efort, chiar cu imaginea radiografică normală) cu **imagini radiologice sugestive** (de accentuare a interstiţiului, de reducere a volumelor pulmonare la radiografia toracică) se impune solicitarea un **computer tomograf de înaltă rezoluţie HRCT** pentru a evalua aspectul plămânilor, distribuţia şi extinderea leziunilor pulmonare [12]. **Computer tomografia de înaltă rezoluţie HRCT** permite vizualizarea plămânului în detaliu, prin efectuarea cupelor fine de 1-1,25 mm la scanarea axială şi reconstrucţia volumetrică helicoidală, păstrând echilibrul între dozarea suficientă a radiaţiilor pentru obţinerea imaginilor şi expunerea pacientului la o doza de radiaţii acceptabilă [14].

HRCT trebuie efectuat în inspir profund (uneori şi expir profund dacă se suspicionează prezenţa bolilor în care ar putea fi prezent air trappingul), în poziţie supină (poziţia prone putând diferenţia însă atelectazia de alte boli interstiţiale). Achiziţia volumetrică va furniza informaţii despre plămân, continuitatea leziunilor, comparaţii precise cu examinările precedente, şi evaluarea leziunilor noi apărute. Substanţa de contrast se va administra doar în cazul suspiciunii unei boli trombembolice, prezenţei adenopatiilor mediastinale, maselor lezionale sau în cazul afecţiunilor pleurale [14].

Apariţia HRCT a revoluţionat diagnosticul şi clasificarea pneumopatiilor interstiţiale difuze, înlocuind proceduri invazive riscante (în special la pacienţii vârstnici cu multiple comorbidităţi) [24]. Diagnosticul de pneumopatie interstitiala fibrozantă este susţinut de prezenţa scizurilor angulate (în unghi), a bronşiectaziilor de tracţiune şi de reducerea volumului pulmonar.

Leziunile radiologice ce pot fi evidenţiate sunt:

- opacităţi reticulare (pattern reticular)
- opacităţi nodulare (pattern nodular)
- leziuni/anomalii de sticlă mată (gound-glass)
- leziuni/zone de hipertransparenţă (pattern chistic)
- condensări/opacităţi [7,22,24].

Localizarea leziunilor la nivelul câmpurilor pulmonare inferioare este mai frecvent întâlnită la fibroza pulmonară idiopatică IPF, în ILD asociate bolilor de colagen, în pneumopatia interstiţială nonspecifică NSIP, azbestoza, pneumopatia interstiţială acută AIP.

Localizarea leziunii predominant la nivelul câmpurilor pulmonare superioare este mai frecvent întâlnită în boli ca silicoza, alveolita alergică extrinsecă (pneumonita de hipersensibilitate HP), histiocitoza X, pneumonie cu eozinofilie, pneumopatie interstiţială descuamativă DIP [7,22,25].

Accentuarea interstiţiului cu localizare centrală (a pachetelor bronchovasculare) este întâlnită în edemul pulmonar, proteinoza alveolară, limfoame sau limfangita carcinomatoasă.

Afectarea interstiţială cu localizare periferică este mai întâlnită în fibroza pulmonară idiopatică şi pneumonia eozinofilică cronică.

Adenopatiile mediastinale crescute în dimensiuni poate sugera o sarcoidoză, beriliozăşi rareori o pneumonie interstiţială limfoidă. O uşoară accentuare a ganglionilor limfatici mediastinali poate fi observată la 70% dintre pacienţii cu fibroză interstiţială idiopatică [7,12,25,26].

Patternul nodular sau predominanţa opacităţilor nodulare este mai frecvent descris în silicoză, sarcoidoză, pneumopatia de hipersensibilitate.

În funcţie de caracteristicile imagistice se pot definii diverse tipuri de pattern, cu corespondent anatomopatologic.

Aspect radiologic cu pattern reticular este observat în pneumonia intertiţială nespecifică (NSIP) (fig. 22.3).

Pattern NSIP la un pacient cu dermatomiozită şi pneumonie interstiţială descuamativă (DIP) (fig. 23.4) [24,25,26,27]. Aspectul fagurelui de miere, descris ca leziuni microchistice, cu perete propriu, cu localizare subpleurală, pe un singur rând sau mai multe, în zonele de reticulaţie, predominant bazal, subpleural este prezent în fibroza pulmonară idiopatică, azbestoză, sarcoidoză [24,25,26,27].

Paternul UIP este caracterizat de prezenţa reticulaţiilor cu localizare predominant bazală, subpleural, cu bronşiectazii de tracţiune şi zone de figure de miere (honeycombing) şi apare la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică. În **Paternul UIP**

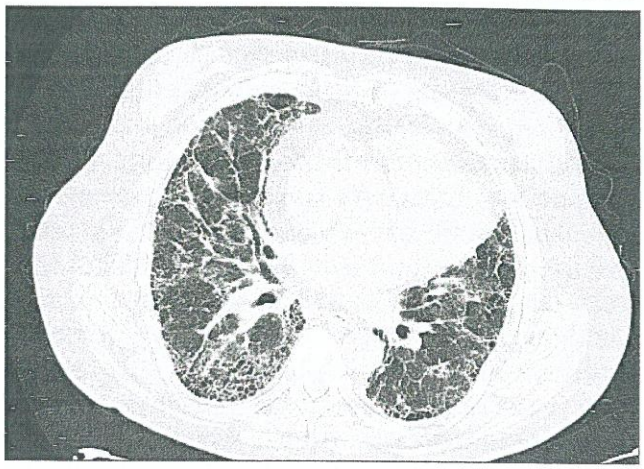


Fig.22.3. UIP la un pacient cu fibroză pulmonară idiopatică

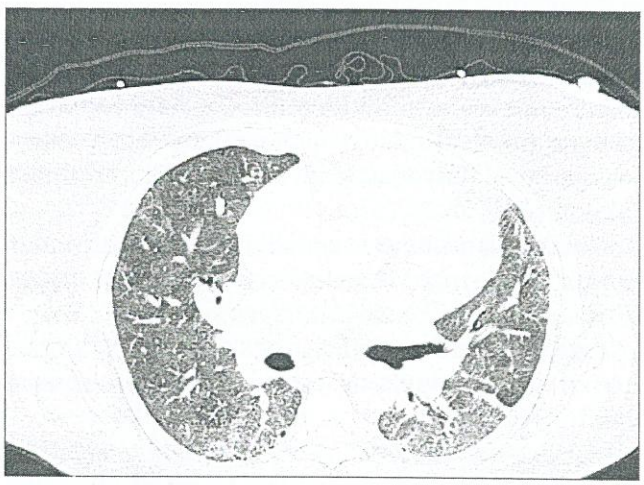


Fig.22.4. Pattern NSIP la un pacient cu dermatomiozită

probabil, lipsește fagurele de miere. Patternul UIP imagistic nu este sinonim cu diagnosticul de fibroză pulmonară idiopatică și de multe ori este dificil de făcut un diagnostic diferențial cu alte boli cu aspect imagistic similar, dar la care predomină inflamația ca: pneumonita cronică de hipersensibilitate, boli de colagen (in special poliartrita reumatoidă), toxicitate pulmonară medicamentoasă, azbestoza sau sindrom Hermansky-Pudlak . Deși sunt câteva clue-uri imagistice ce ar putea sugera diagnosticul, uneori diferențierea este imposibilă doar pe baza aspectului la HRCT [28].

Prezența aspectului de sticlă mată dominant este descris mai ales la pacienții cu pneumonie nespecifică interstițială NSIP, DIP, RB-ILDa, pneumonie eozinofilică, hemoragie alveolară, pneumonie interstițială acută, proteinoză alveolară și pneumopatia de hipersensibilitate și mai puțin frecvent observate la pacienții cu UIP.

În **pneumonita de hipersensibilitate** pot să apară zone de sticlă mată, noduli centrolobulari imprecis delimitați, zone de mozaic cu airtrapping, localizare pe lobii superiori (deși zone de mozaic, sugestive de air trapping pot să apară si la pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică fumători) (fig. 22.5) [28].

De asemenea zone de mozaic pot sa apară în afecțiuni ale căilor respiratorii mici, vasculite, edem pulmonar, infecții, hemoragii alveolare [29,30].

Aspectul imagistic de **pattern NSIP**, caracterizat printr-o distribuție difuză, relativ omogenă temporal și spațial (diferită de heterogenitatea din patternul UIP și localizarea subpleurala) poate fi dificil de pus uneori, cand avem un aspect de overlap cu UIP, cu mențiunea că aspectul de sticlă mată poate fi mai extins, există o cruțare subpleurală (subpleural parenchim indemn la 64% din pacienții cu NSIP) iar fagurele de miere este prezent doar foarte rar [23,31].

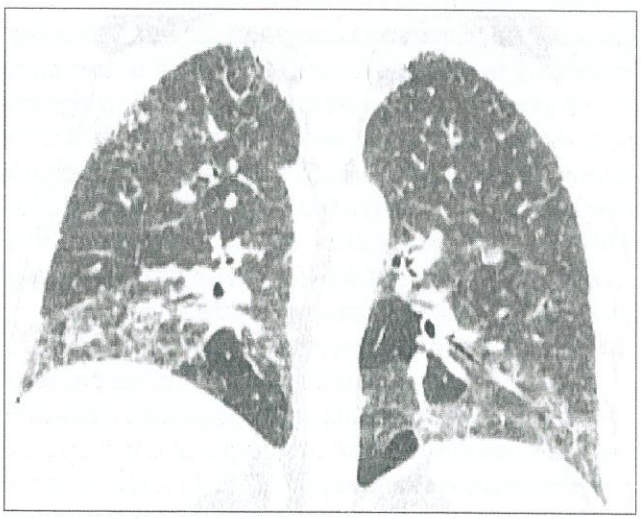


Fig.22.5. Pneumonita de hipersensibilitate la o pacientă cu expunere la păsări, fân. BAL-limfocitoză importantă

Pneumotoraxul, (definit ca hipertransparenţă fără desen interstiţial, bine delimitat de o linie fină, trasă ca şi cu creionul ce reprezintă pleura viscerală) este frecvent întâlnit la pacienţii cu limfangioleiomiomatoză şi histiocitoză X [24,25,26,27].

Afectarea pleurală (pleurită, revărsat pleural) poate apărea în pneumopatiile secundare toxicităţii indusă de medicamente, sarcoidozei, bolilor de colagen [24,25,26,27].

Bronşiectaziile de tracţiune sunt întâlnite în patternul UIP, NSIP, pneumonia cu organizare criptogenica (COP) sau fibroză pulmonară în stadiu terminal.

Aspectele imagistice ce ar putea sugera prezenţa unor boli de sistem sunt prezenţa pleureziilor, a afectării căilor aeriene, dilataţiile esofagiene sau prezenţa chistelor. Dilatarea trunchiului arterei pulmonare în raport cu aorta sugerează asocierea unei hipertensiuni pulmonare [32].

Patternul UIP din colagenoze ar putea avea cateva aspecte mai particulare ca zonele de air trapping la HRCT în expir forţat (sugerând afectarea căilor aeriene), pattern UIP atipice , zone de figure de miere extinse („exuberant honey combing"), semnul liniei drepte, precum şi localizarea /afectarea segmentului anterior al lobului superior (fig. 22.6) [32].

Datele HRCT pentru **patternul tipic UIP** include opacităţi reticulare, cu distribuţie periferică, subpleural, bazal, bilateral cu/fără bronşiectazii de tracţiune, cu prezenţa fagurelui de miere, aspect însoţit cu modificări arhitecturale semnificative, posibil şi cu atenuări de sticlă mată focale, puţin extinse. Patternul UIP poate fi întâlnit în mai multe boli ca: fibroza interstiţială idiopatică, azbestoză, fibroză pulmonară asociată colagenozelor, pneumonita de hipersensibilitate cronică, stadiul final al sarcoidozei. **Patternuri incompatibile cu UIP** includ prezenţa oricăruia dintre următoarele caracteristici: localizarea predominantă în câmpul pulmonar superior sau mijlociu, localizarea peribronchovascular, predominanţa opacităţilor de sticlă mată extinse, prezenţa a numeroşi micronoduli, bilateral cu distribuţie în lobii superiori, prezenţa chistelor, aspectul de mozaic, prezenţa de consolidări segmentare [25,26].

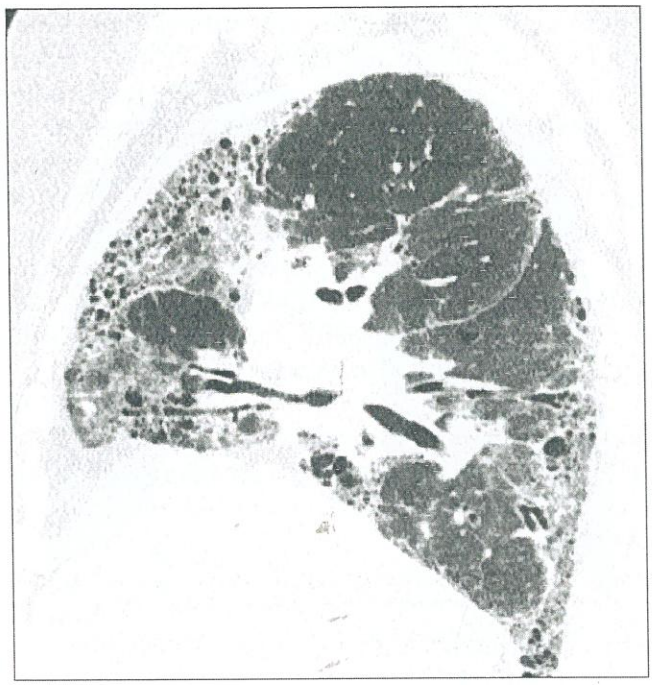


Fig.22.6. Aspect UIP în colagenoze cu localizare la nivelul segmentului anterior al lobului superior, fagure de miere

Formarea chistelor (patternul chistic) pot apărea în limfangioleiomiomatoză (LAM) (fig. 22.7), histiocitoza X (Boala Langerhans), LCH, pneumopatia interstiţială descuamativă (DIP), pneumonia interstiţială limfocitică LIP, sclerotuberoză (fig. 22.8).

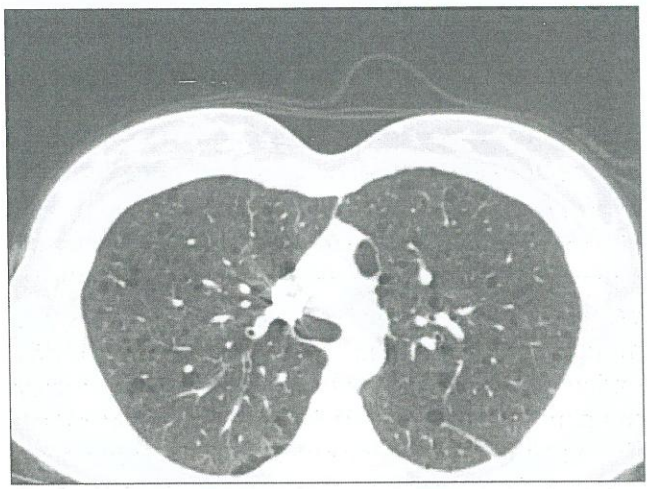


Fig.22.7. Limfangioleiomiomatoza (LAM)

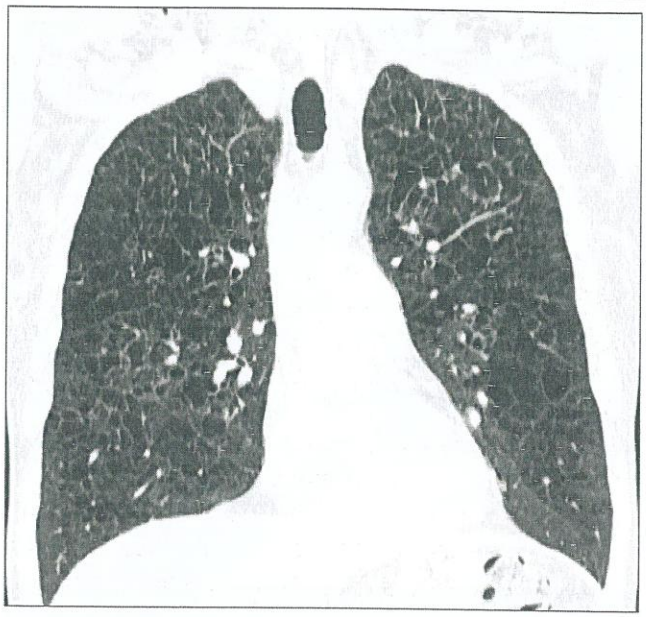


Fig.22.8. Histiocitoza X (Boala granulomatoasă Langerhans)

Aspectul de tree in bud sau aspectul de copac înmugurit îl regăsim la pacienții cu infecții pulmonare, pneumonie de aspirație sau alte forme de bronșiolită (fig. 22.9) [26].

Aspectul de **pneumonie cu organizare fibroasă criptogenica (COP)** este o boală cu etiologie necunoscută caracterizată prin aspect multifocal de sticla mată și consolidare, uni- sau bilateral, ce afectează toate zonele plămânului periferic, subpleural și peribronhovascular (fig. 22.10).

Fibroza din sarcoidoză (fig. 22.11) poate apărea la 20-25% din pacienții cu sarcoidoză, va avea localizare predominant la nivelul lobilor superiori, cu distribuție predominant peribronhovasculară, asociat și cu alte modificări radiologice ca nodulii pulmonari, adenopatii mediastinale sau calcifieri. Prezența chistelor este predominant centrală, cu

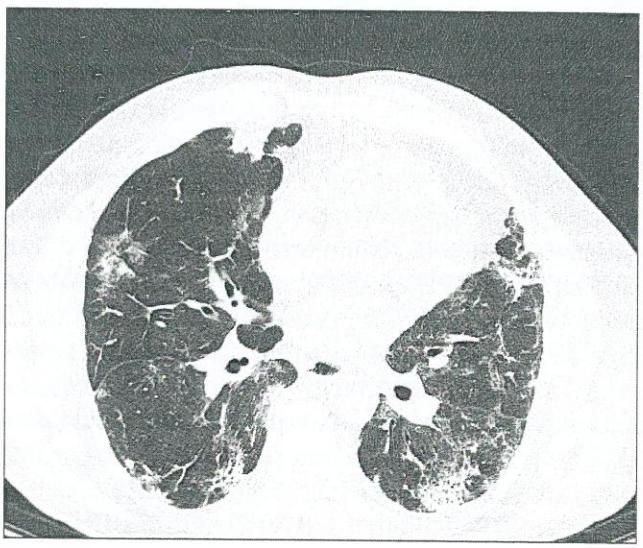


Fig.22.10. Pneumonie cu organizare fibroasa criptogenica (COP)

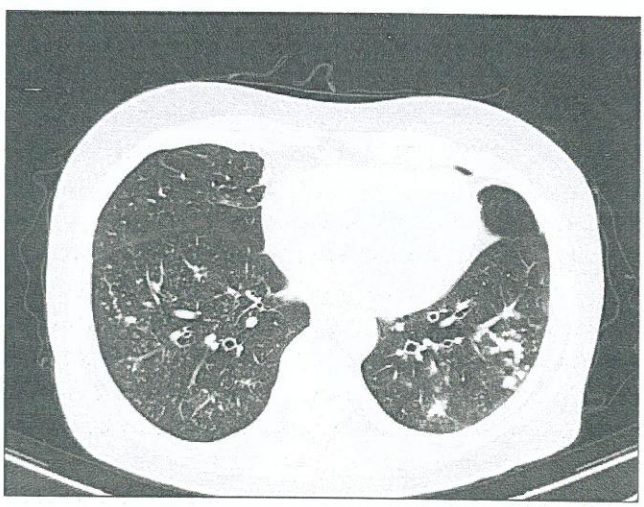


Fig.22.9. Aspectul de copac înmugurit (Tree in bud)

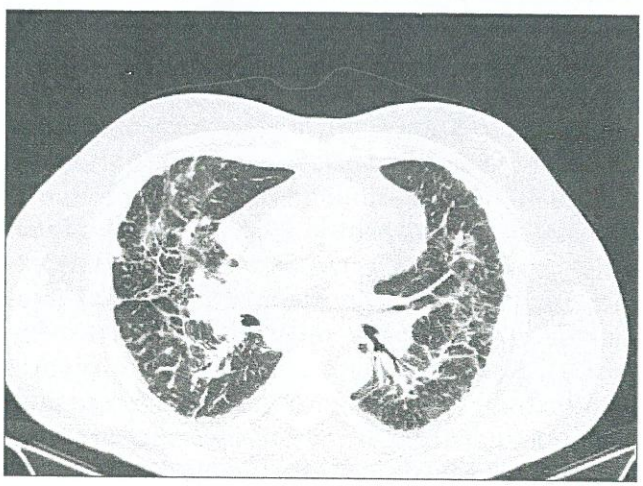


Fig.22.11. Fibroza in sarcoidoza

bronşiectazii de tracţiune şi angularea căilor aeriene (aspect prezent la 40% dintre pacienţii cu sarcoidoză). Stadiile terminale ale fibrozei din sarcoidoză evidenţiază la examenul histopatologic caracteristici distincte, diferite de fibroza pulmonară idiopatică (fibroză şi granuloame fară necroză de cazeificare) [33,34) (35,36].

Societatea Toracică Americană ATS şi Societatea Respiratorie Europeană ERS în 2011 au stabilit prin consens criteriile de definire a Paternului UIP definit [4,37].

Valoarea predictivă pozitivă a HRCT pentru paternul UIP este de 90-100%, situaţie în care biopsia nu mai este necesară [13].

Noile linii directoare pentru diagnosticul de fibroza idiopatică, sau al altor boli interstiţiale, evidenţiază importanţa **Discuţiei multidisciplinare (MDD)** cu evidenţierea caracteristicilor clinice, radiologice şi patologice compatibile. Diagnosticul multidisciplinar trebuie să fie făcut în centre medicale specializate şi reprezintă standardul de aur în diagnosticul de fibroză pulmonară idiopatică dar şi în cazul altor pneumopatii interstiţiale difuze [6,13]. [38) Scopul MDD este de a atinge consensul diagnostic la pacienţii cu afectare interstiţială pulmonară, îmbunătăţind astfel acurateţea diagnosticului, atât în comunităţile academice, cât şi neacademice [14].

Explorarea funcţională respiratorie

O altă investigaţie utilă pentru evaluarea patologiei interstiţiale o reprezintă **explorarea funcţională respiratorie**.

Testarea spirometrică (ce evaluează funcţia de pompă a plămânului şi măsoară volume şi debite pulmonare) este importantă în diagnosticarea, monitorizarea, evaluarea prognosticului şi a răspunsului la tratament [16,22]. Spirometria se efectuează de rutină în practică clinică curentă la toţi pacienţii cu simptome respiratorii cronice [7]. Reducerea capacităţii vitale forţate (FVC) şi a volumului expirator maxim în prima secundă (VEMS1s), sugerează prezenţa unei boli restrictive, cu un indice Tiffneau (raportul VEMS1s/FVC) normal sau crescut. Testele funcţionale ventilatorii pot fi normale în stadiile incipiente ale bolilor interstiţiale. În unele boli interstiţiale obstrucţia poate fi prezentă (EAA, sarcoidoză, pneumonia eozinofilică, histiocitoza X, LAM) [7,16,22]. Jumătate din pacienţii cu fibroza pulmonară idiopatică au FVC normal [19].

Reducerea difuziunii prin membrana alveolo-capilară DLCO (ce măsoară transferul gazos prin membrana alveolo-capilară) este un indicator mai precis pentru boala interstiţială, cu alterare precoce, uneori înaintea apariţiei modificărilor radiologice [16,22]. Reducerea DLCO < 40% din valoarea predictivă, o scădere de peste 10% din FVC şi o reducere a DLCO de > 15% sugerează un prognostic nefavorabil [9].

Desaturarea oxigenului în sângele periferic (măsurat cu ajutorul pulsoximetrului), SaO_2 < 88%, precum şi o desaturare la efort cu peste 3% faţă de valoarea de repaus reprezintă factor de prognostic nefavorabil şi un predictor de mortalitate [16,22].

Testul de mers de 6 minute este uşor de realizat în practica clinică curentă, şi măsoară distanţa parcursă în ritm propriu în şase minute, precum şi desaturarea ce apare la efort. Desaturarea sub 88% sau o scădere a distanţei de mers cu mai mult de 50 m reprezintă factori predictivi de mortalitate. La saturaţii ale oxigenului în sângele periferic SaO_2 sub 85% testul de mers se va întrerupe [13,16,22].

Unii pacienţii cu fibroza pulmonară idiopatică au o evoluţie lent progresivă, alţii au un declin rapid al funcţie pulmonare, cu sau fără perioade de stabilitate [39].

Fibrobronhoscopia este o metodă invazivă de diagnostic ce poate face diagnosticul diferenţial în pneumopatiile interstiţiale difuze. **Biopsia endobronşică** poate furniza informaţii utile în prezenţa unor noduli superficiali şi/sau ulceraţii la nivelul mucoaselor [6]. **Biopsia transbronşică** poate confirma diagnosticul în sarcoidoză, pneumonită de hipersensibilitate, histiocitoză x, amiloidoză, LAM, proteinoză alveolară, sau pneumonii eozinofilice [7,12,15,13]. Biopsia transbronşică nu este recomandată în diagnosticul fibrozei pulmonare idiopatice, deoarece leziunile sunt localizate subpleural, dar pot fi utile în diagnosticul bolilor cu distribuţie centrală [7,12,15,13]. **Criobiopsia transbronşică** a fost propusă de cercetătorii europeni ca alternativă la

biopsia chirurgicală pentru obținerea fragmentelor necesare examenului histopatologic, în situațiile în care diagnosticul nu poate fi stabilit, demonstrând o acuratețe bună, și riscuri de complicații mai mici [14].

Biopsia pulmonară obținută prin chirurgie, fie ea deschisă („open biopsy") fie utilizând toracoscopia videoasistată (VATS) trebuie utilizată doar când alte proceduri nu pot stabilii diagnosticul definitiv .

Lavajul bronhoalveolar (BAL) este o metodă de investigație minim invazivă și bine tolerată ce permite colectarea de celule, microorganisme și particule inhalate de la nivelul tractului respirator inferior și alveole. **Lavajul** poate fi diagnostic în multe afecțiuni pulmonare, infecții, neoplazii și unele boli interstițiale nonfibrotice (proteinoză alveolară-PAS pozitiv, histiocitoză X - CD1 > 5%), eozinofilie pulmonară sau hemoragie alveolară [7,12,15,13,14].

Limfocitoza peste 25%-30% în lichidul de lavaj bronșioloalveolar susține diagnosticul de pneumonita de hipersensibilitate cronică , NSIP , boli granulomatoase sau poate confirma diagnosticul de infecție [4].

Testele de sânge de rutină (VSH, proteină C Reactivă, hemoleucogramă cu evidențierea eozinofilelor, nivelele serice ale calciului).

Ce teste serologice imunologice trebuie facute la pacientii cu pneumopatii interstițiale difuze? Deși bolile de sistem sunt afecțiuni sistemice, ce afectează în principal tegumentul și țesutul musculoscheletal, afectarea interstițială pulmonară reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate, mai frecventă la pacienții cu sclerodermie sistemică, poliartrita reumatoidă, dermatopolimiozite, sindrom Sjogren și lupus eritematos sistemic. Nu întotdeauna pacienții îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru bolile de colagen și prin consens, s-a propus termenul de IPAF, pneumonie interstitiala cu caracteristici autoimmune. Studii suplimentare sunt necesare pentru descrierea acestei noi entități [14].

Deoarece uneori afectarea pulmonară apare anterior semnelor generale specifice sau concomitent, screeningul pentru diagnosticarea posibilelor boli de colagen este necesar la pacienții cu boli interstițiale pulmonare. **Factorul reumatoid (FR), anticorpii anticitrulinat (ACCP) și ANA** se recomandă a se efectua la toți pacienții cu pneumopatii interstițiale difuze, cu scopul identificării afecțiunilor sistemice și detectarea bolilor de țesut conjunctiv, chiar și în absența simptomelor extrapulmonare [15,7,16,22]. FR poate fi crescut la 6-7% din pacientii cu fibroză pulmonară idiopatică. **Anticorpi antinucleari ANA** pot fi detectați în 20% până la 41% în titru mic 1/40 din cazurile de fibroză idiopatică [16,22]. Anticorpii IgG la antigeni de mediu (precipitine serice) pot diagnostica pneumonita de hipersensibilizare [7]. Anticorpii ANA, SCL 70, anticorpii anticentromer sunt pozitivi în scleroza sistemică; anti Jo1 și enzime musculare în dermatomiozită [7,16,22,40]. Doar prezența anticorpilor este insuficientă pentru a susține diagnosticul de boală reumatismală, și un consult reumatologic este obligatoriu pentru confirmarea criteriilor și stabilirea diagnosticului sau pentru excluderea unei boli de colagen [14].

Biopsia pulmonară deschisă este indicată atunci când toate celelalte teste nu au putut confirma diagnosticul (paternului radiologic UIP, precipitine serice pozitive pentru pneumonie de hipersensibilitate sau prezența altor markeri pentru boli reumatologice) [7,16,22].

Examenul histopatologic va stabili **diagnosticul de UIP** în prezența următoarelor 4 criterii:

1) dovada fibrozei marcante sau distorsionarea arhitecturii pulmonare predominant subpleural și paraseptal cu sau fără fagure de miere;

2) leziuni cu patch-uri și zone fibrotice care alternează cu zone de plămâni sănătoși și fagure de miere;

3) prezenta focarelor fibroblastice;

4) absența rezultatelor histopatologice incompatibile cu UIP (granuloame, prezența de celule inflamatorii importante la nivelul interstițiului, modificări predominant centrate pe căile respiratorii, cu focare de pneumonie cu organizare fibroasă sau alte leziuni ce sugerează un diagnostic alternativ [16,22,41].

Fibroza pulmonară idiopatică (IPF) este o pneumopatie interstițială, cronică, de etiologie neprecizata, progresivă, asociată cu pattern UIP tipic la computer tomografia cu rezoluție înaltă radiologic (HRCT) și/sau pattern UIP la examenul histopatologic. Diagnosticul poate fi stabilit numai după exclu-

derea altor cauze de fibroză pulmonară secundară expunerii la factori de mediu, uz casnic, de expunere accidentală sau cronică la diverşi factori ambientali, fibroze secundare toxicităţii pulmonare a diferitelor medicamente (digoxină, nitrofurantoin, săruri de aur) sau secundare unor colagenoze [13]. La pacienţii fără biopsie pulmonară este obligatorie prezenţa paternului UIP pe HRCT (opacităţi reticulare subpleural cu gradient apico-caudal, bronşectazii de tracţiune, prezenţa fagurelui de miere, leziuni de sticlă mată focale, puţin extinse, cu o imagistică heterogenă). La pacienţii la care imagistica HRCT nu evidenţiază patern UIP, confirmarea histopatologică este obligatorie pentru evidenţierea paternului UIP histopatologic (distribuţie heterogenă, focare de fibroblaşti, inflamaţia interstiţială redusă, cu zone de fagure de miere ce alternează cu zone pulmonare normale).

Discuţia multidisciplinară între pneumolog, radiolog, patolog, bronholog cu expertiză în patologia interstiţială, în centre de excelenţă poate îmbunătăţi diagnosticul şi managementul acestor pacienţi. Uneori, este posibil ca nici după discuţia multidisciplinară să nu se poate stabili cu certitudine un diagnostic, situaţie în care se poate utiliza termenul „**diagnostic de lucru" provizoriu**, cu precizarea gradului de confidenţă (scăzut sau crescut), în funcţie şi de alte elemente clinice ca vârstă, sex, statutul de fumător, sau caracteristicile evolutive ale bolii. Aceste cazuri vor fi monitorizate la interval de timp regulat şi reevaluate, căci ar putea apare elemente noi, ce ar putea stabili diagnosticul [42,43].

Aşadar, pneumopatiile interstitiale difuze se pot clasifica in cinci categorii primare distincte: boli primare distincte (sarcoidoza, boala granulomatoasă Langerhans, pneumonia eozinofilica, limfangioleioliomatoza şi proteinoza alveolară), pneumopatii asociate expunerilor ambientale (pneumoconioze, pneumonita de hipersensibilitate), afecţiuni asociate bolilor de colagen, afecţiuni secundare medicaţiei /iradierii şi afecţiuni interstiţiale idiopatice ce includ fibroza pulmonară idiopatică, pneumonia interstitiala nonspecifica (NSIP) si leziuni mai rare (ex pneumoelastoza pleuropulmonară), dar şi pneumonii neclasificabile. De asemenea mai sunt si grupe de graniţă overlap ca pneumoniile induse medicamentos, din colagenoze sau predispoziţiile genetice pentru anumite categorii de pneumopatii interstitiale [3].

Diagnosticul final al pneumopatiilor interstiţiale difuze trebuie făcut după discuţia multidisciplinară dintre pneumolog, radiolog, anatomopatolog, uneori şi cu implicarea altor specialităţi ca reumatologia, chirurgia toracică, medicina muncii, combinând astfel informaţii din toate aceste domenii, crescând semnificativ acurateţea diagnosticului (fig. 22.12).

Istoria naturală a fibrozei pulmonare difuze este caracterizată de progresie cu aparitia insuficienţei respiratorii, aproape la toţi pacientii. Prin contrast, alte tipuri de fibroze, altele decât fibroza idiopatică au un caracter stabil sau regresiv, la mai mult de jumătate dintre pacienţi sub tratamentul imunomodulator. Există totuşi un procent semnificativ de pacienti la care, în ciuda tratamentului afectarea pulmonară progresează, fiind asociată cu agravarea simptomelor respiratorii, declinul funcţiei pulmonare, scăderea calitaţii vieţii, risc de deces crescut, independent de clasificarea bolilor interstitiale [3].

ATS/ERS au clasificat pneumopatiile interstitiale difuze pe baza comportamentului reversibil şi autolimitat, reversibil cu risc de progresie, stabil cu sechele reziduale, progresiv ireversibil cu potential de stabilizare si progresiv ireversibil in ciuda terapiei (corticosteroizi sau imunosupresoare) [6,44].

Nu exista un consens în privinţa definiţiei pneumopatiilor interstiţiale fibrozante cu caracter progresiv (fenotipul progresiv) PF-ILD, dar cele mai multe studii care au cercetat acest fenotip fibrotic au inclus: agravarea simptomelor, scăderea capacităţii de efort (scăderea distanţei şi apariţia desaturărilor semnificative la testul de mers 6 min), deteriorarea calităţii vieţii, declinul probelor funcţionale (FVC ≥10%, DLCO ≥15%) sau extinderea leziunilor fibroase la HRCT [45,46].

Managementul pacienţilor cu pneumonii interstiţiale depinde de diagnosticul făcut în MDD, prin integrarea tuturor variabilelor, iar diagnosticul iniţial va ajuta la îmbunatăţirea deciziilor de tratament legat de alegerea corticoterapiei, imunosupresoarelor sau a medicaţiei antifibrotice. Stabilirea acurată a diagnosticului şi identificarea exactă a tipului de

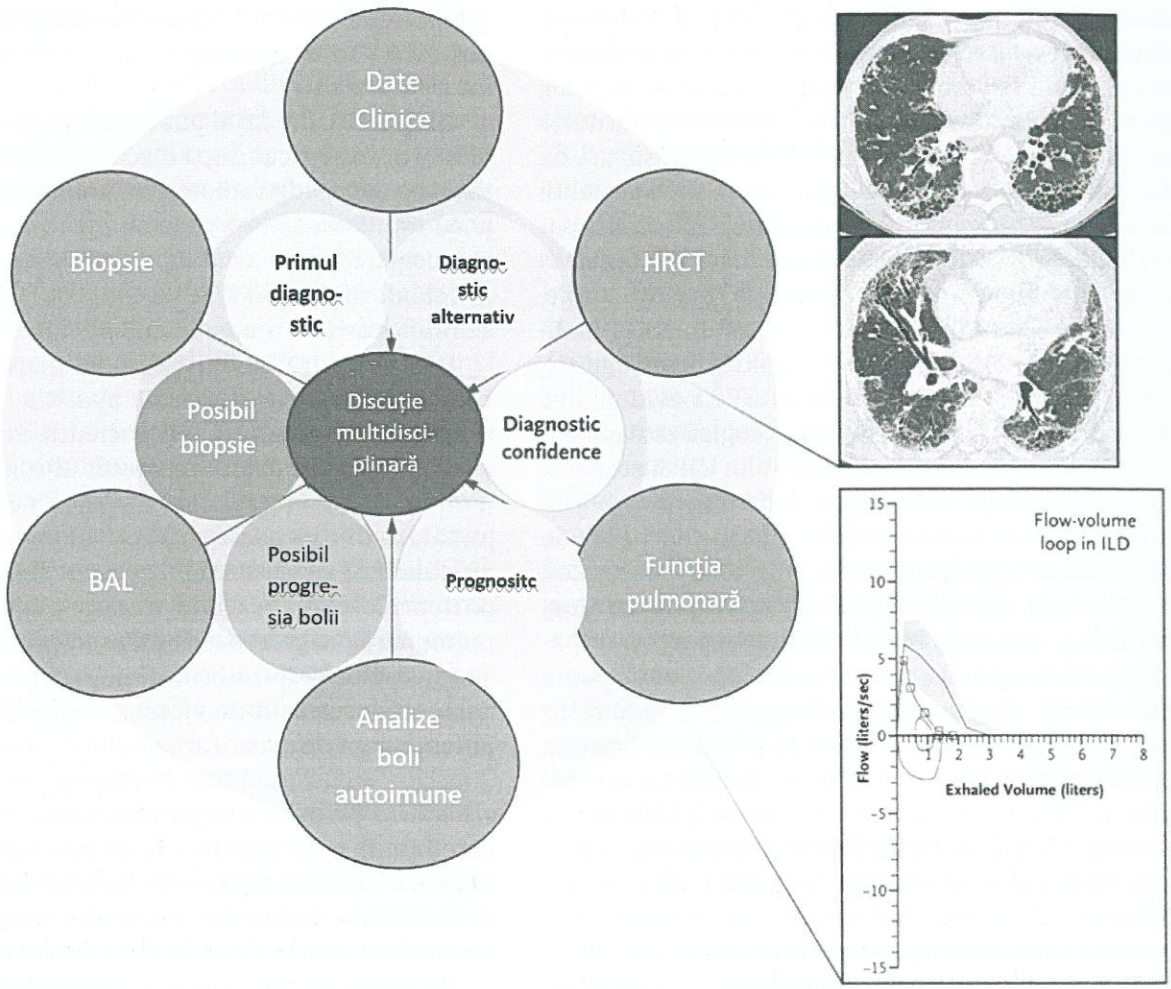


Fig.22.12. Adaptat după [3]

fibroză pentru ghidarea diagnosticului („splitting") sau identificarea caracterului progresiv al fibrozei („lumping"), sau identificarea factorilor predictivi de progresie (patern UIP sau UIP like la HRCT) cu administrarea medicației antifibrotice indiferent de etiologie, reprezintă abordarea modernă a pacienților cu boli interstițiale pulmonare la începutul secolului 21.

Diagnosticul cât mai precoce în evoluția bolii, fără întârzieri, cu aplicarea cât mai rapidă a terapiilor adecvate (antiinflamatoare, imuno-supresive sau antifibrotice) vor îmbunătăți prognosticul acestor pacienți, crescând semnificativ supraviețuirea și calitatea vieții [40,47].

BIBLIOGRAFIE

1. Karampitsakos T, Vraka A, Bouros D, Liossis SN, & Tzouvelekis A. Biologic treatments în interstițial lung diseases. . Front în Med. 2019;6(41)

2. Stojšić J. Introductory Chapter: Diagnosis of interstițial Lung Disease, interstițial Lung Diseases. IntechOpen. 2019

3. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. Drazen JM, editor. N Engl J Med. 2020;383(10):958-68

4. Mikolasch TA, Garthwaite HS, Porter JC. Update in diagnosis and management of interstitial lung Disease. Clin Med J R Coll Physicians London. 2017;17(2):146-53

5. Wong AW, Fidler L, Marcoux V, Johannson KA, Assayag D, Fisher JH, et al. Practical Considerations for the Diagnosis and Treatment of Fibrotic Interstitial Lung Disease During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. Vol. 158, Chest. Elsevier Inc; 2020:1069-78

6. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory

Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2013;15;188(6):733-48

7. Gulatia M. Diagnostic assessment of patients with interstitial lung disease. Prim Care Respir J. 2011;20(2):120-7

8. Man MA, Dantes E, Domokos HB, et al. Correlation between Transthoracic Lung Ultrasound Score and HRCT Features in Patients with Interstitial Lung Diseases. J Clin Med. 2019;8(8):1199

9. Hyldgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. Respir Med. 2014;108(5):793-9

10. Florez-Sampedro L, Song S, Melgert BN. The diversity of myeloid immune cells shaping wound repair and fibrosis in the lung. Regeneration. 2018;5(1):3-25

11. Mereness JA, Bhattacharya S, Wang Q, Ren Y, Pryhuber GS, Mariani TJ. Type VI collagen promotes lung epithelial cell spreading and wound-closure. Chen P, editor. PLoS One. 2018;13(12):e0209095

12. Meyer KC. Diagnosis and management of interstitial lung disease. Transl Respir Med. 2014;2(1):4

13. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(6):788-824

14. Johannson KA, Kolb M, Fell CD, et al. Evaluation of patients with fibrotic interstitial lung disease: A Canadian Thoracic Society position statement. Can J Respir Crit Care, Sleep Med. 2017;1(3):133-41

15. Zibrak JD, Price D. Interstitial lung disease: Raising the index of suspicion in primary care. Vol. 24, npj Primary Care Respiratory Medicine. Nature Publishing Group; 2014

16. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Arch Bronconeumol. 2013;49(8):343-53

17. Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. Vol. 3, Orphanet Journal of Rare Diseases. BioMed Central; 2008:8

18. Cosgrove GP, Bianchi P, Danese S, Lederer DJ. Barriers to timely diagnosis of interstitial lung disease in the real world: The INTENSITY survey. BMC Pulm Med. 2018;18(1)

19. Nakamura Y, Suda T. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Clinical Manifestations. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med. 2015;9(Suppl 1):163-71

20. Collard HR, Tino G, Noble PW, et al. Patient experiences with pulmonary fibrosis. Respir Med. 2007;101(6):1350-4

21. Cottin V, Richeldi L. Neglected evidence in idiopathic pulmonary fibrosis and the importance of early diagnosis and treatment. Vol. 23, European Respiratory Review. European Respiratory Society; 2014:106-10

22. Xaubet, A. et al. „Diagnosis and treatment of diffuse interstițial lung diseases." Archivos de Bronconeumología (English Edition) 39.12 (2003): 580-600

23. Hochhegger B, Marchiori E, Zanon M, et al. Imaging in idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and mimics. Vol. 74, Clinics. Universidade de Sao Paulo; 2019

24. Dempsey OJ, Kerr KM, Remmen H, Denison AR. How to investigate a patient with suspected interstitial lung disease. Vol. 340, BMJ (Online). British Medical Journal Publishing Group; 2010:1294-9

25. Mueller-Mang C, Grosse C, Schmid K, Stiebellehner L, Bankier AA. What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias. Vol. 27, Radiographics. Radiological Society of North America; 2007:595-615

26. Sverzellati N, Lynch DA, Hansell DM, Johkoh T, King TE, Travis WD. American thoracic society-European respiratory society classification of the idiopathic interstitial pneumonias: Advances in knowledge since 2002. Radiographics. 2015;35(7):1849-71

27. Palmucci S, Roccasalva F, Puglisi S, et al. Clinical and radiological features of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs): A pictorial review. Vol. 5, Insights into Imaging. Springer Berlin; 2014:347-64

28. Wuyts WA, Cavazza A, Rossi G, et al. Differential diagnosis of usual interstitial pneumonia: When is it truly idiopathic? Vol. 23, European Respiratory Review. European Respiratory Society; 2014:308-19

29. Martin MD, Chung JH, Kanne JP. Idiopathic pulmonary fibrosis. In: Journal of Thoracic Imaging. Lippincott Williams and Wilkins; 2016:127-39

30. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia: Where we stand and where we need to go. Vol. 196, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. American Thoracic Society; 2017:690-9

31. Ebner L, Christodoulidis S, Stathopoulou T, Geiser T, Stalder O, Limacher A, et al. Meta-analysis of the radiological and clinical features of Usual Interstitial Pneumonia (UIP) and Nonspecific Interstitial Pneumonia (NSIP). PLoS One. 2020;15(1)

32. Paul Stark M. High resolution computed tomography of the lungs - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Apr 27]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/high-resolution-computed-tomography-of-the-lungs

33. Xu L, Kligerman S, Burke A. End-stage sarcoid lung disease is distinct from usual interstitial pneumonia. Am J Surg Pathol. 2013;37(4):593-600

34. Ganeshan D, Menias CO, Lubner MG, Pickhardt PJ, Sandrasegaran K, Bhalla S. Sarcoidosis from head to toe: What the radiologist needs to know. Radiographics. 2018;38(4):1180-200

35. Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, Kolb M, Thannickal VJ. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. Vol. 51, European Respiratory Journal. European Respiratory Society; 2018

36. Patterson KC, Strek ME. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis clinical features and outcomes. Vol. 10, Annals of the American Thoracic Society. Ann Am Thorac Soc; 2013:362-70

37. Chung JH, Goldin JG. Interpretation of HRCT Scans in the Diagnosis of IPF: Improving Communication Between Pulmonologists and Radiologists. Vol. 196, Lung. Springer New York LLC; 2018:561-7

38. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S, Bonella F, Costabel U, Poletti V. Interstitial lung disease. Vol. 23, European Respiratory Review. European Respiratory Society; 2014:40-54

39. Quinn C, Wisse A, Manns ST. Clinical course and management of idiopathic pulmonary fibrosis. Vol. 14, Multidisciplinary Respiratory Medicine. BioMed Central Ltd.; 2019:35

40. Furini F, Carnevale A, Casoni GL, et al. The Role of the Multidisciplinary Evaluation of Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature Review of the Current Evidence and Future Perspectives. Front Med. 2019;6:246

41. Baddini-Martinez J, Baldi BG, da Costa CH, et al. Update on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Vol. 41, Jornal Brasileiro de Pneumologia. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; 2015:454-66

42. Aburto M, Herráez I, Iturbe D, Jiménez-Romero A. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Differential Diagnosis. Med Sci. 2018;6(3):73

43. Borie R, Kannengiesser C, Gouya L, Dupin C, Amselem S, Ba I, et al. Pilot experience of multidisciplinary team discussion dedicated to inherited pulmonary fibrosis. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):280

44. Flaherty KR, Brown KK WA. (No Title) [Internet]. [cited 2021 Apr 27]. Available from: https://bmjopenrespres.bmj.com/content/bmjresp/4/1/e000212.full.pdf

45. Cottin V. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: A milestone in the management of interstitial lung diseases. Vol. 28, European Respiratory Review. European Respiratory Society; 2019

46. Wongkarnjana A, Ryerson CJ. Progressive fibrosing interstitial lung disease: We know it behaves badly, but what does that mean? Vol. 55, European Respiratory Journal. European Respiratory Society; 2020

47. Berezowska S, Pöllinger A, Funke-Chambour M. Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen im multidisziplinären Team. Ther Umschau. 2019;76(7):375-81

23

ALVEOLITA ALERGICĂ EXTRINSECĂ

Diana Deleanu

Terminologie: Alveolita alergică extrinsecă (AAE) mai este denumită și pneumonie alergică interstițială, pneumonie de hipersensibilitate sau pneumonie alergică extrinsecă, iar ca exemplu clasic de AAE este plamânul de fermier, descrisă științific prima data în 1874 de către dr. Jon Finsen la fermieri. AAE mai pot primi nume specifice în funcție de agentul (locul) cauzator: bisinoză (la lucrătorii la bumbac), suberoza (lucrătorii cu plută pentru dopuri) etc.

Definiție. AAE este o boală pulmonară consecutivă inhalării repetate de particule mici, alergene (praf organic) din mediul exterior de cele mai multe ori de tip occupational (profesional), urmată de amorsarea unui răspuns imun ce lezează preponderant structura pulmonară interstițială.

Etiologie. Particule mici de origine animală, vegetală sau microorganisme (bacterii, fungi etc), cu un diametru sub 5 microni, din mediul exterior sunt inhalate. Sursele acestor particule sunt extrem de numeroase (sunt descrise peste 300 de cauze): produse de la păsări (excremente), de la mucegaiurile utilizate pentru fermentarea brânzei, mucegaiurile din plante (fân), ciupercile de cultură, substanțele utilizate la finisarea băilor (catalizatori de vopsea), tabac (tutun), sisteme de încălzire, enzimele din detergenți, rășinele epoxy etc. (tabel 23.1).

Epidemiologie. AAE apare în condiția expunerii la praful organic, de regulă în mediul professional, în egală măsură, la femei și bărbați. Prevalența AAE este mică, depinde de zona climatică și cel mai frecvent se raportează la populația de risc (cea expusă): pentru plămânul de fermier 0,4-7% la fermieri; la plămânul crescătorilor de păsări este de 20-20 000 cazuri la 100 000 de lucrători.

Mecanismul patogenetic de producere este sensibilizarea limfocitelor T cu lezarea interstițiului vascular printr-un process inflamator (hipersensibilitatea tardivă). Ar fi un defect al limfocitelor T reglatorii, care nu mai inhibă activitatea limfocitelor Th1 și Th2 (acestea domină în formele cronice). Totodată este activat și limfocitul B care produce anticorpi, iar aceștia formează compelxe immune ce amplifică procesul inflamator (hipersensibilitatea de tip III). Leziunile inflamatorii pot evolua spre fibroză pulmonară.

Diagnosticul pozitiv. Se bazează pe expunerea pacientului la un mediu cu risc. Manifestarea poate fi de tip acut sau cronic, debutul fiind mai ales între 40-60 ani.

În *formele acute* pacientul prezintă dispnee, wheezing, tuse seacă chinuitoare. Aceste sunt precedate și acompaniate de febră/subfebrilități, frisoane/

Tabel 23.1. Exemple de cauze ale Alveolitei Alergice Extrinseci

Tipul de AAE	Antigenul specific	Condiția în care s-a efectuat expunerea
Plămânul de fermier	Ciuperci: *Aspergillus* Bacterii: *Thermophilic actinomycetes; Thermoactinomyces vulgaris, Saccharopolyspora rectivirgula, Micropolyspora faeni* etc.	Fân mucegăit
Plămânul crescătorilor de păsări	Proteine aviare (excremente)	Crescătorii de păsări Hobby
Bagasoza	*Thermophilic actinomyces*	Producătorii de zahăr
Plămânul lucrătorilor la brânză	Penicillium casei, Penicillium roqueforti	Brânza fermentată
Plămânul lucrătorilor la cafea	Praf de cafea	Producătorii de cafea
AAE familială	*Bacillus subtilis*	Pereții locuinței
Plămânul lucrătorilor la ciuperci	*Thermophilic actinomyces*	Cultivatorii de ciuperci
Plămânul celor cu aparat de aer condiționat	Umidificatoare, specii de bacterii *S rectivirgula, T vulgaris, Candida guilliermondii*	Aer condiționat, umidificatoare, aparate de ventilație etc.

frisonete, transpirații, dureri musculare-articulare, stare generală alterată, disconfort, eritem cutanat; acestea pot fi de intensitate ușoară și pot fi neglijate ducând la erori diagnostice. Simptomele apar la 4-6 ore după expunere (de obicei masivă) ce poate dura 12 ore până la câteva zile.

Dacă se omite diagnosticul și se continuă expunerea se dezvoltă *forma cronică*: cu dispnee, tuse, uneori expectorație, uneori și hemoptoică. Și în formele cronice sunt prezente simptomele generale (febră, frisoane, scădere în greutate etc.). Acestea pot să apară și insidios, fără evidențierea unui episod acut. Evoluția formelor cronice este mai severă și poate duce la insuficiență respiratorie (tahipnee, cianoză, hipoxemie de repaus sau la efort, modificări unghiale de tip degete hippocratice etc.). Unii dintre pacienți pot evolua sever, spre deces. Mortalitatea prin AAE este extrem de mică (0,2-0,3 la un milion de cazuri), dar se consideră că este subestimată.

Există și o *formă subacută (intermitentă)* în care simptomele sunt identice, dar mai puțin severe și pot avea o evoluție cu episoade recidivante. Se poate asocia și pleurita.

Examenul obiectiv pune în evidență modificările cutanate (eritem, urticarie) și articulare (tumefieri). Examenul obiectiv pulmonar poate evidenția raluri (crepitante, subcrepitante).

Diagnosticul este susținut prin:

- Examen imagistic pulmonar (radiologic, CT pulmonar): în formele acute, acestea leziunile pot lipsi; ele sunt prezente în formele subacute și cronice de tip fibrotic (noduli, uneori aspect de „fagure de miere"; aspect de emfizem pulmonar); la CT – aspect de „sticlă mată".
- Evaluarea funcției pulmonare (spirometrie): sindrom restrictiv
- Modificările imunologice (din ser sau lichid bronhoalveolar): limfocitoză (ser și BAL), IgG față de agentul cauzator (*Aspergillus, Thermophilic actinomycetes* etc.) (Ig sunt de tip precipitante), prezența complexelor imune circulante, creșterea expresării antigenelor Fas și Fas ligand (produc apoptoza celulelor epiteliale alveolare); celulele CD8+ domină în formele acute și subacute, iar celulele CD4+ domină în formele cronice.
- Evaluarea gazelor sanguine: hipoxemie

• Biopsie pulmonară (mai ales în formele cronice): leziuni interstiţiale, cu infiltrat limfocitar important; se pot evidenţia leziuni granulomatoase sau doar prezenţa celulelor gigante multinucleate; leziunile tardive sunt de fibroză interstiţială

Diagnosticul diferenţial se face cu astmul bronşic (evoluţie ondulatorie, mecanism de hipersensibilitate de tip I, expunerea la alergen, prezenţa IgE specifice, a eozinofilelor, sindrom obstructiv etc.), tuberculoza (elemente de inflamaţie, prezenţa Mycobacterium, granulom cu caseum, test QuantiFERON etc), BPCO (fumători), pneumoniile interstiţiale, fibrozele pulmonare, sarcoidoza pulmonară etc

Tratamentul. Este esenţial un diagnostic corect cu identificarea cauzei. Pacientul trebuie scos din mediul respectiv, în acestă situaţie, evoluţia este favorabilă, iar prognosticul este bun. Boala este o boală profesională şi poate să ducă la impunerea unor norme de protecţie corespunzătoare unui mediu de muncă sănătos. Tratamentul se bazează pe terapia anti-inflamatoare cu predilecţie glucocorticosteroizii (GCS). GCS (prednison) se administrează oral, cu o doză de 0,5-1mg/kg corp, pe o perioadă de câteva săptămâni (1-2 săptămâni în formele acute şi subacute; 4-6 săptămâni în formele cronice), după care se scad progresiv (în formele cronice se poate administra o doză de întreţinere de 10 mg/zi). Dacă evoluţia este favorabilă, GCS pot fi întrerupţi.

Reexpunerea duce la reapariţia leziunilor pulmonare.

În formele cronice, cu lezare ireversibilă pulmonară se aplică terapia fibrozelor pulmonare interstiţiale. GCS se pot asocia şi sub formă inhalatorie, dar dozele nu sunt suficiente singure pentru tratament.

BIBLIOGRAFIE

1. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A et al. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. J Investig Allergol Clin Immunol. 2015;25(4):237-50

2. Franzen DP, Lang C, Agorastos N, Freitag L, Kohler M, Schmid-Grendelmeier P. Evaluation of Nickel Release from Endobronchial Valves as a Possible Cause of Hypersensitivity Pneumonitis in a Patient Treated with Bronchoscopic Lung Volume Reduction. Int Arch Allergy Immunol. 2017

3. Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. Orphanet J Rare Dis. 2006;1:25

4. Grunes D, Beasley MB. Hypersensitivity pneumonitis: a review and update of histologic findings. J Clin Pathol. 2013;66(10):888-95

24

BOLI OCUPAȚIONALE ȘI DE MEDIU

Armand Râjnoveanu, Andreea-Iulia Socaciu, Maria Bârsan

Astmul bronșic în relație cu munca

Definiție: cuprinde atât astmul bronșic profesional (ABP), cât și astmul bronșic agravat de muncă (ABAM).

Astmul bronșic profesional sau ocupațional = astmul indus de un agent specific de la locul de muncă;

Astmul agravat de muncă = astmul preexistent sau coincident exacerbat de stimuli non-specifici prezenți la locul de muncă.

Epidemiologie: 5-20% din totalul cazurilor de astm bronșic cu debut la vârsta adultă pot fi atribuite expunerilor ocupaționale [1]. În România, este mult subdiagnosticat (în jurul a 20 de cazuri noi anual, conform Institutului Național de Sănătate Publică) [2].

Clasificare și etiologie:

a) ***Astmul bronșic profesional alergic (ABPA) – cu mecanism imunologic***

Implică formarea de imunglobuline specifice de tip IgE (mecanismul fiind similar celui din astmul bronșic alergic non-profesional, răspuns imediat) și, mai rar, de tip IgG (mecanism incomplet elucidat, răspuns tardiv).

Factori de risc:

Specifici mediului de muncă: peste 400 de agenți și procese tehnologice au fost identificate ca și cauze de astm bronșic profesional, lista acestora îmbogățindu-se constant [3]. Aceștia pot fi substanțe cu greutate moleculară (GM) mare (de regulă, proteine cu GM > 10 kDa) sau cu GM mică (de obicei, agenți chimici cu GM < 10 kDa). O selecție a celor mai frecvent identificați agenți sensibilizanți ocupaționali este prezentată în tabelul 24.1.

Individuali: terenul atopic, hiperreactivitatea bronșică nespecifică, rinita profesională, sensibilizarea, premergătoare expunerii profesionale, la alergeni capabili să inducă reacții încrucișate (de exemplu: animalele de companie, în cazul celor care lucrează cu animale de laborator).

b) ***Astmul bronșic profesional iritativ (ABPI) – cu mecanism non-imunologic***

Implică afectarea directă a celulelor epiteliale bronșice de către agentul iritativ inhalat, cu stimularea terminațiilor nervoase și apariția unei inflamații neurogene. Pe baza relației temporale dintre momentul expunerii și apariția manifestărilor clinice, se disting mai multe forme de ABPI:

- ABPI cu debut acut, în care simptomatologia caracteristică apare în relație cu o singură expunere, la concentrații foarte ridicate de agenți iritativi și într-un interval de timp de câteva ore de la inhalare. Această formă a fost inițial cunoscută sub numele de

Tabel 24.1. Agenți sensibilizanți implicați în astmul bronșic profesional (selecție)

Compuși cu greutate moleculară mare	
Agent	**Loc de muncă/personal expus**
Făina de cereale (grâu, orez, soia, secară) Contaminați ai cerealelor (gărgărița grâului) Aditivi ai făinurilor (ά-amilaza)	Panificație, cofetărie-patiserie
Enzime ale Bacilului subtilis	Industria detergenților
Tutun	Cultivatori și muncitori din industria tabagică
Pulberi de lemn	Muncitori forestieri, fabrici de cherestea și mobilă
Latex (cauciucul natural)	Personal medical, industria cauciucului, încălțămintei
Antigene de origine animală (animale domestice sau de laborator)	Creșterea animalelor, industria cărnii, laboranți
Compuși cu greutate moleculară mică	
Metale (nichel, crom, platină, cobalt)	Industria chimică, metalurgică, prelucrătoare
Colofoniu	Industria electronicelor, muzicieni
Aminoetiletanolamina	Sudura aluminiului
Diizocianații toluenului	Industria chimică, construcții, vopsitori
Formaldehida	Personal medical, fabricarea maselor plastice
Anhidride acide (ftalică, trimelitică)	Industria chimică (mase plastice, adezivi, coloranți, ambalaje)

sindromul disfuncției reactive a căilor aeriene (Reactive Airways Dysfunction Syndrome – RADS) [4].

• ABPI prin expuneri repetate la concentrații mari de agenți iritanți, capabile să producă acestor lucrători un istoric de manifestări clinice caracteristice.

• ABPI prin expunere cronică la concentrații moderate sau reduse de substanțe iritante ale căilor respiratorii, fără un istoric clinic evocator premergător și cu o aparentă perioadă de latență.

Factori de risc: concentrația și durata expunerii, precum și numărul episoadelor simptomatice premergătoare sunt cei mai importanți factori asociați cu această formă de ABP, după cum fumatul sau terenul atopic, se pare că nu joacă niciun rol.

Diagnosticul astmului bronșic în relație cu munca

a) ***confirmarea diagnosticului de astm bronșic***, simulară astmului bronșic non-profesional (a se vedea capitolul corespunzător din lucrarea de față),

b) ***stabilirea legăturii cu locul de muncă***. Aceasta se face în funcție de:

Tabloul clinic și anamneza profesională:

• Simptome doar la locul de muncă,

• Simptome care se ameliorează în week-end și concediu,

• Simptome care apar regulat după terminarea schimbului de lucru,

• Simptome care se agravează progresiv de-a lungul săptămânii de muncă,

• Simptome care diminuă după o schimbare a mediului sau a sarcinilor de muncă.

Tabel 24.2. Agenți iritanți implicați în astmul bronșic profesional (selecție)

Clor, cloramină	Etilen oxid
Dioxid de sulf și oxizi de azot	Hidrocarburi halogenate
Amoniac	Fumuri Diesel

Testarea funcțională pulmonară:

• Testul de provocare bronșică specifică – este considerat standardul de aur (sensibilitatea și specificitatea cele mai ridicate) în diagnosticul astmului bronșic profesional, însă utilitatea sa este limitată de necesitatea existenței unor centre specializate, cu personal calificat și dotare costisitoare, precum și de numărul redus de agenți ocupaționali pentru care poate fi reprodusă în laborator expunerea de la locul de muncă. Testul este considerat pozitiv în prezența unei reduceri de cel puțin 15% a VEMS post-expunere, comparativ cu valorile premergătoare expunerii (fig. 24.1).

• Proba locului de muncă – un substitut pentru testul de provocare bronșică specifică, în care se realizează, de către personal calificat, determinări seriate ale spirometriei în cursul unui schimb de lucru, testul fiind pozitiv în prezența unei scăderi semnificative a VEMS asociată expunerii profesionale.

• Automonitorizarea PEF (Peak Expiratory Flow) – subiectul este instruit cu privire la tehnica măsurării PEF cu ajutorul peakflowmetrului și solicitat să înregistreze un jurnal cu aceste determinări, pe baza cărora, printr-o interpretare calitativă [5] sau cantitativă, asistată de o aplicație informatică (OASYS-2), disponibilă gratuit (http://www.occupationalasthma.com) se poate aprecia relația dintre activitatea profesională și permeabilitatea căilor aeriene (fig. 24.2).

Teste imunologice pentru ABPA – evidențierea IgE-urilor specifice (prick-teste cutanate, teste serologice de tip RAST sau ELISA). Pe lângă faptul că este limitată la un număr redus de alergeni ocupaționali standardizați, nu este suficientă pentru confirmarea diagnosticului de astm bronșic fără rezultatul altor teste funcționale asociate.

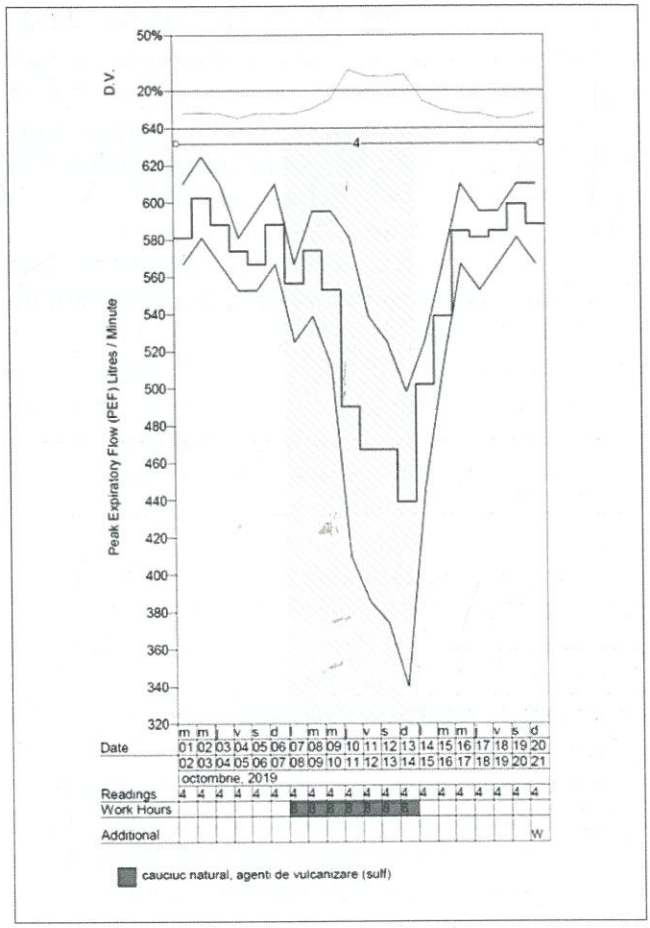


Fig.24.2. Automonitorizarea PEF asistată de programul OASYS2 în diagnosticul astmului bronșic în relație cu munca (*colecția Clinicii de Medicina Muncii Cluj-Napoca*)

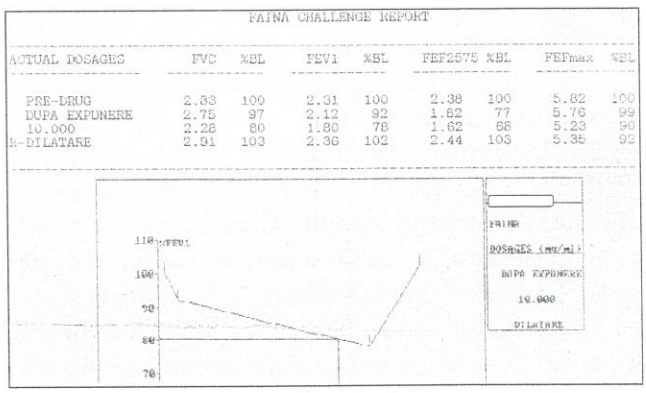


Fig.24.1. Test de provocare bronșică specifică la făină de cereale pozitiv (*colecția Clinicii de Medicina Muncii Cluj-Napoca*)

Alte teste, cum ar fi testul de provocare bronșică nespecifică (cu histamină sau metacolină), examenul citologic al sputei induse (mai ales, numărul de eozinofile) sau determinarea nivelului oxidului nitric în aerul expirat, au o utilitate redusă sau încă insuficient stabilită în diagnosticul ABP sau ABAM.

Tratament. Evoluție. Complicații. Prognostic

Opțiunile terapeutice în ABP sau ABAM sunt aceleași cu cele utilizate în astmul non-ocupațional,

iar obiectivul este acela de a atinge nivelul maxim de control al afecțiunii. Cu toate acestea, în lipsa unor măsuri care să se adreseze expunerii la factorii de risc de la locul de muncă, pe termen mediu și lung, evoluția acestor pacienți este nefavorabilă. Întreruperea completă a expunerii la agentul incriminat este, de cele mai multe ori, singura opțiune cu adevărat eficientă. Aceasta însă este însoțită de serioase consecințe socio-economice (pierderea locului de muncă, necesitatea schimbării meseriei, diminuarea severă a veniturilor etc.). Scăderea nivelului expunerii, prin măsuri de protecție individuale sau colective, poate fi avută în vedere în cazul unui astm apărut prin mecanism iritativ, situație în care concentrația substanței în atmosfera locului de muncă este un factor important. În formele prin mecanism de sensibilizare însă, această abordare este ineficientă și nerecomandată.

Profilaxie

Screening-ul celor ce urmează să lucreze în locuri de muncă cu expunere la sensibilizanți inhalatori, în încercarea de a depista factori de risc individuali predispozanți (atopie, hiperreactivitate bronșică nespecifică, astm preexistent), având o valoare predictivă scăzută, nu poate constitui un element justificat de excludere de la angajare. Supravegherea medicală periodică a acestor lucrători poate detecta astmul bronșic într-o fază incipientă, atât prin aplicare unor chestionare de simptome respiratorii, cât și prin testarea spirometrică periodică.

Boli legate de poluarea în spații închise („indoor pollution") și în spații deschise („outdoor pollution")

Poluarea aerului se referă la expunerea de durată variabilă la una sau mai multe substanțe, prezente în concentrații semnificativ mai mari față de nivelul lor natural, expunere care are potențialul de a induce efecte negative asupra sănătății umane [6].

Poluanții aerieni sunt prezenți în mediul extern și în spații închise sub formă de amestecuri de particule și gaze.

Particulele se clasifică în funcție de dimensiunea lor, astfel:

- $PM_{2,5}$ – particule cu diametrul mai mic de 2,5 μm, care pătrund până la nivel alveolar și pot influența integritatea funcțională pulmonară
- PM_{10} – particule cu diametrul între 2,5-10 μm, care sunt filtrate și eliminate de la nivele superioare nivelului alveolar
- $PM_{0,1}$ (ultrafine particles - UFP) – particule ultrafine, nanoparticule, cu diametru mai mic de 0,1 μm, care au capacitatea de a traversa membrana alveolo-capilară și de a pătrunde în torentul sangvin.

Dintre gaze, sursele majore de poluare aeriană sunt produșii de ardere ai combustibililor fosili din transporturi, sistemele casnice de încălzire/răcire și industriile locale. Emisiile generate de vehicule conțin în principal monoxid de carbon, oxizi de azot, compuși organici volatili și particule. Nivelul de poluare este ridicat în apropierea șoselelor aglomerate, dar scade accentuat și repede începând de la 150 m depărtare. Aceste emisii se numără printre cele mai comune surse de poluanți externi, indiferent de locație, fiind astfel foarte atent monitorizate. Nivelul de ozon, gaz incolor și inodor, duce la inflamația căilor aeriene, sursa principală fiind în mediul extern. Compușii organici volatili (COV), conțin o varietate de substanțe chimice, formaldehida fiind unul dintre cei mai larg răspândiți reprezentanți ai acestui grup. Frecvent, concentrația COV „indoor" este de cel puțin 10 ori mai mare decât cea a COV „outdoor", indiferent de localizarea clădirii [7,8].

Prin intermediul sistemelor de ventilație sau prin infiltrare, poluanții aerieni prezenți în mediul extern se regăsesc variabil și în mediul casnic sau profesional, contribuind astfel suplimentar la poluarea „indoor". Clasele principale de poluanți și sursele lor se regăsesc în tabelul 24.3.

Efecte asupra sănătății

Efectele asupra sănătății pot fi complexe și sunt dependente de proprietățile chimice ale poluanților sau complexului poluant de expunere, timpul de expunere, apartenența la grupuri vulnerabile (tabelul 24.4], variabilitatea individuală specifică polimorfismului genetic populațional, la care se adaugă o rată scăzută a ventilației, umiditate crescută și temperatura ridicată pentru spațiile închise [9,10].

Tabel 24.3. Clase de agenți poluanți, stare fizică și surse

Agent poluant	Exemple	Stare fizică	Surse majore „outdoor"	Surse majore „indoor"
Oxidanți fotochimici	Ozon	Gaz	Generate din NO_2, COV și CO, sau procese naturale (ex. stratosferă)	Surse „outdoor", imprimare/copiere, purificatoare de aer, sistem de dezinfecție
Compuși organici volatili (COV)	Formaldehida, Benzen, 1,3-butadienă, acizi	Gaz	Ardere incompletă, prelucrări chimice, utilizarea solvenților	Vopsele, lacuri, solvenți, adezivi, tratamente lemn, pesticide, odorizante de cameră, combustibili, materiale plastice, imprimante, produse de tutun, parfumuri, uscare haine, materiale de construcții, mobilier
Dioxid de sulf	SO_2	Gaz	Produs ai combustibililor fosili, emisii naturale	Surse „outdoor", șeminee, sobe de gătit
Oxizi de carbon (CO_2)	CO, CO_2	Gaz	Produși ai combustibililor fosili, în special de motoarele cu aprindere prin scânteie; procese oxidative ale emisiilor de COV biogene	Surse „outdoor", sobe de gătit, fum de țigară, șeminee, generatoare sau alte echipamente funcționale pe bază de benzină
Oxizi de azot (NO_2)	NO_2	Gaz	Procese de ardere	Dispozitive de încălzire sau gătit pe bază de gaz
Metale grele	Hg^0, metil mercur	Gaz și particule	Arderea cărbunelui, rafinarea minereurilor, sursă naturală	Surse „outdoor", produși de ardere, ardere produse odorizante, fum de țigară, materiale de construcții
	Pb	Particule	Arderea de combustibili cu plumb, prelucrarea industrială	
	Cd, Zn, Cu, Cr, As, Ni, Hg, Mn, Fe	Particule	Activitate industrială	
Particule, inclusiv $PM_{2,5}$, PM_{10}, UFP, TPS	Ioni anorganici (sulfați); oxizi metalici; compuși cu carbon	Particule (fază de condens)	Furtuni de nisip, arderea combustibililor fosili, ardere combustibili de biomasă (organici), emisii biogene (naturale), utilizarea agricolă de îngrășăminte, conversia gazului în particule	Surse „outdoor", gătit, procese de ardere (lumânări, șeminee, sobe), fum de țigară, activități de curățenie
Carbon organic	Hopani, sterani, HPA, levoglucozan	Particule	Arderea combustibililor fosili și de biomasă, detritusuri vegetale, oxidarea compușilor organici gazoși	Surse „outdoor", ardere combustibili de biomasă
Alergeni	Polen, praf de casă, mucegai, detritusuri de origine animală	Particule	Surse naturale, vegetale	Praf de casă, animale de companie, infestări, umiditate crescută
Microorganisme	Bacterii, virusuri, fungi	Particule	Surse naturale, vegetale și animale	Animale, sol, plante

PM_{10}, particule cu diametrul < 10 µm; $PM_{2,5}$, particule cu diametrul < 2,5 µm; TPS, total particule suspendate; HPA, Hidrocarburi policiclice aromatice
Outdoor air pollution. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 109.

Tabel 24.4. Grupuri vulnerabile la efectele poluării aerului

Factor de risc	Grup vulnerabil
Vârsta	Copii
	Vârstnici
Boli sau condiții fiziologice pre-existente	Pacienți cu astm bronșic, BPOC, boli cardiovasculare, patologie cardiacă aterosclerotică, insuficiență cardiacă congestivă, diabet
	Femei însărcinate
Expunere crescută	Persoane cu activitate fizică intensă în exterior
	Populația din mediul urban indiferent de vârstă
	Muncitori cu activitate profesională predominant în spații deschise

Poluarea în spații deschise

Efectele poluării aerului în spații deschise se prezintă diferit în funcție de durata expunerii. Putem distinge astfel efecte specifice expunerii pe termen scurt și pe termen lung, după cum sunt prezentate în tabelul 24.5. Sistemul respirator și cel cardiovascular sunt afectate cu predilecție de expunerea la poluanți

Tabel 24.5. Efecte ale poluării în spații deschise

Efectele expunerii pe termen scurt	Efectele expunerii pe termen lung
• Exacerbarea afecțiunilor respiratorii preexistente, în special astm bronșic, BPOC • Bronșiolite și alte infecții respiratorii • Exacerbarea afecțiunilor cardiovasculare preexistente: patologie ischemică, aritmii și insuficiență cardiacă • Incidență crescută de aritmii, tromboză venoasă profundă, accident vascular cerebral	• Incidență crescută a cancerului pulmonar • Incidență crescută a pneumoniilor • Astm bronșic de novo • Efect aterogen direct sau accelerarea modificărilor aterosclerotice preexistente • Stări de hipercoagulabilitate • Valori crescute ale markerilor inflamatori • Anomalii ale dezvoltării pulmonare la copii • Incidență crescută de nașteri premature • Incidență crescută de greutate mică la naștere

prin inflamație, obstrucția căilor aeriene, susceptibilitate crescută pentru infecții acute, sensibilizare la diferiți alergeni modificări de tonus vascular, alterarea coagulării, modificări ale ritmului cardiac și ale valorilor tensiunii arteriale.

Impactul se traduce prin creșterea totală a numărului de exacerbări, a zilelor anuale de spitalizare sau concediu medical și numărului prezentărilor în serviciile de urgență și prin creșterea ratei mortalității generale [9,11].

Poluarea în spații închise

O varietate mare de simptome și afecțiuni au fost intens studiate și corelate cu o calitate slabă a aerului din spațiile închise. Expunerea generală la poluanți de interior organici, fizici sau biologici, de multe ori în concentrații mici, este frecventă și susținută.

Pe lângă efectele pe sistemul respirator și cardiovascular, OMS (Organizația Mondială a Sănătății) descrie o entitate separată, și anume „boli asociate clădirilor" (fig. 24.3). Aceasta se referă la orice boală cauzată de factori din mediul închis și include două categorii distincte: „Sindromul clădirii bolnave" (Sick Building Syndrome) și „Boli legate de clădiri" (Building-related Illnesses). Simptomele specifice și afecțiunile incluse în fiecare din aceste două categorii apar prin mecanisme de tip imunologic, infecțios, toxicologic sau iritativ.

Afectarea pulmonară include frecvent infecții respiratorii acute ușoare, prin expunere la poluanți biologici, bronșită cronică, astm bronșic alergic de novo sau exacerbat, asociat uneori cu dermatită și rinită alergică. Poluanții din categoria „particule" și CO pot genera compuși cu o capacitate oxidativă mare, care induc stres oxidativ și modificări ADN, având astfel potențialul de a influența dezvoltarea pulmonară încă din perioada *in utero*. Asociată acestora, expunerea la poluanți biologici, induce reacții inflamatorii severe, disfuncții ale sistemului imun, inflamație cronică, hiperreactivitate bronșică, mecanisme implicate în patogenia BPOC, astmului bronșic și a exacerbărilor astmatice la copii. Prin arderea incompletă a combustibilului solid rezultă o varietate de particule și gaze responsabile de mortalitatea și morbiditatea crescută atribuită patologiilor respiratorii, în special cancerului pulmonar.

SINDROMUL CLĂDIRII BOLNAVE
(Sick Building Syndrome)

- Iritația mucoaselor: oculară, nazală și faringiană
- Efecte neuro-toxice: cefalee, oboseală mentală, tulburări de memorie, greață, amețeli, fatigabilitate, iritabilitate
- Astm bronșic și simptome de tip astmatic: senzație de opresiune toracică, wheezing
- Iritații tegumentare, tegumente uscate

BOLI LEGATE DE CLĂDIRI
(Building related illnesses)

- Simptome gripale: febră, frisoane, senzație de opresiune toracică, mialgii, tuse
- Legioneloza, penumonita de hipersensibilitate (alveolita alergică extrinsecă)

Fig.24.3. Boli asociate clădirilor

Expunerea la poluanți organici este responsabilă de o serie de efecte cardiovasculare acute, cum ar fi: AVC ischemic, infarct miocardic, aritmii prin stres oxidativ, inflamație sistemică, hipercoagulabilitate, eliberare de endoteline cu acțiune vasoconstrictoare și stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron [12,13].

Strategii de monitorizare și control

Calitatea aerului

Începând din anul 2004, Comisia Europeană împreună cu Agenția pentru Protecția Mediului a Statelor Unite ale Americii (US EPA) au pus bazele unui sistem global de monitorizare a calității aerului. Stațiile de măsurare oferă informații referitoare la concentrația poluaților principali (fig. 24.4), efectuând măsurători la intervale fixe de 15 minute, pe baza cărora se stabilesc medii orare și se calculează Indicele de Calitate a Aerului (ICA).

Nivelul de poluare influențează direct starea de sănătate a populației, pe o arie restrânsă (ICA 50-100) sau extinsă (ICA > 100) [14].

Expunerea îndelungată la un aer interior de calitate scăzută, poate afecta semnificativ sănătatea umană, chiar și la concentrații mici de poluanți. Astfel, OMS și US EPA au elaborat ghiduri de referință pentru calitatea aerului de interior (IAQ guidelines) cu scopul de a elimina sau cel puțin de a minimiza riscurile pentru sănătatea umană. Valorile de referință admise pentru controlul poluării interne, conform ghidurilor IAQ, se referă strict la expuneri non-industriale: case rezidențiale, școli, clădiri de birouri, spitale și alte clădiri publice [15].

Nivel de poluare	Foarte scăzut	Scăzut	Mediu	Ridicat	Foarte ridicat
Interval	**< 25**	**25-50**	**50-75**	**75-100**	**> 100**
NO_2	< 50	50-100	100-200	200-400	> 400
PM_{10}	< 15	15-30	30-50	50-100	> 100
$PM_{2,5}$	< 10	10-20	20-30	30-60	> 60
CO	< 5k	5k-7,5k	7,5k-10k	10k-20k	> 20000
SO_2	< 50	50-100	100-350	350-500	> 500

Fig.24.4. ICA în funcție de concentrația poluanților principali

În vederea monitorizării eficiente și complexe a calității aerului interior, în ultimii ani au fost brevetate o serie de tehnologii, cele mai populare fiind IoT (Internet of Things-based Systems) cu aplicația E-nose (Electronic Nose) și WSN (Wireless Sensor Network-based Systems). Acestea sunt tehnologii portabile capabile de a monitoriza calitatea aerului în timp real, având capacitatea de a detecta și măsura diferiți agenți poluanți (CO_2, CO, PM, NO_2, COV) precum și parametri aerieni (temperatură și umiditate).

Controlul surselor de emisie cu dezvoltarea tehnologiilor de purificare a aerului și optimizarea sistemelor de ventilație sunt considerate domenii esențiale de interes pe viitor. În prezent, metodele care utilizează adsorbție cu filtre pe bază de carbon reprezintă tehnologia de vârf utilizată pentru îndepărtarea poluanților gazoși [13].

Patologia pulmonară legată de altitudine

Anumite particularități ale factorilor fizici externi influențează activitatea la altitudine: temperatura și umiditatea aerului, radiația solară și cosmică, ozonul, presiunea parțială a O_2 și presiunea atmosferică.

Temperatura aerului ambiental scade cu aproximativ 1 grad Celsius pentru fiecare creștere a altitudinii cu 150 m [16]. Asociat apare senzația de frig cauzată de vânt. Temperaturile scăzute reprezintă un factor predispozant pentru edemul pulmonar cauzat de altitudinea ridicată, iar umiditatea absolută mult scăzută accentuează pierderile insesizabile de apă.

La altitudini ridicate, aerul rarefiat și uscat permite ca o cantitate mai mare de radiație solară să ajungă pe suprafața pământului. La aceasta se adaugă factorul adițional dat de predispoziția solului la reflexia radiației UV („Albedo"). Consecutiv acestor factori, au fost documentate nivele foarte mari de radiație UV la care sunt expuși cei care lucrează la altitudini ridicate (ex. ghizi montani). Aceasta promovează producerea de ozon din aerul atmosferic, fenomen care crește riscul de moarte din cauze respiratorii, independente de particule aeriene în suspensie, și poate exacerba patologii pulmonare preexistente. Nu a fost dovedită o implicare certă a radiației cosmice în creșterea numărului de cazuri de neoplazie primară pulmonară (ex. piloți de aeronave, însoțitori de zbor).

Hipoxia și scăderea presiunii atmosferice reprezintă dificultatea principală legată de viața și munca la altitudine, în condițiile în care presiunea parțială a O_2 scade cu înălțimea. Hipoxia duce la alterarea capacității mentale și fizice, urmată de alterarea stării de conștiență, și chiar deces. Limitele la care apar efectele hipoxiei hipobare pot fi modificate pe termen scurt prin fenomene de aclimatizare, iar pe termen lung prin evoluție adaptativă [17]. Răspunsurile fiziologice la expunerea la altitudini ridicate includ policitemia și modificări cardio-pulmonare.

Policitemia apare ca și consecință a expunerii prelungite la altitudine ridicată, prin mecanisme hormonale complexe, incomplet elucidate. În principal, are loc o scădere a volumului plasmatic și o secreție crescută de eritropoietină.

Modificările cardio-pulmonare induse de hipoxia hipobară sunt dependente de timp și variază între indivizi. Supraviețuirea este posibilă pentru perioade scurte de timp. Răspunsul ventilator imediat la hipoxie apare în câteva secunde/minute prin stimularea chemoreceptorilor carotidieni, înaintea unei scurte perioade de declin ventilator, ale cărei cauze sunt încă incomplet cunoscute. Aclimatizarea ventilatorie corespunde unei perioade de creștere susținută a ventilației pe parcursul a câtorva ore/zile după ascensiune; limita acestei perioade este dată în mare parte de apariția fenomenelor de alcaloză respiratorie.

Vasoconstricția pulmonara hipoxică descrie o predispoziție la vasoconstricție a patului vascular pulmonar și are o evoluție în două faze. Prima fază apare la câteva secunde de la expunere și durează câteva minute, iar cea de a doua apare la aproximativ 40 minute de la expunere și durează până la 2 ore [18]. Intensitatea vasoconstricției variază de asemenea între indivizi. „Aclimatizarea" circulației pulmonare se caracterizează prin creșterea susținută a presiunii arteriale pulmonare, însoțită de o creștere a sensibilității patului vascular pulmonar la stimuli hipoxici suplimentari [19]. După aproximativ o săptămână petrecută la altitudine apare fenomenul de remodelare vasculară, iar vasoconstricția pulmonară

nu mai poate fi redusă semnificativ prin inhalarea de O_2 suplimentar.

Hipoxia acută duce la creșterea frecvenței cardiace și a debitului cardiac, ca parte a răspunsului reflex simpatic. Modificările se diminuează concomitent cu aclimatizarea, dar există cazuri în care tahicardia persistă, cu diminuarea consecutivă a volumului-bătaie.

Cele mai frecvente patologii care afectează indivizii la altitudine sunt în relație directă cu hipoxia hipobară ca factor etiologic, însă majoritatea au o patogeneză insuficient cunoscută. Se întâlnesc în principal în cazul locuitorilor din zonele de câmpie, odată cu ascensiunea, frecvent peste 2500m. O atenție mai mare este acordată acestor reacții, frecvent acute, care apar în câteva ore/zile de la ascensiune, în special în cazul expunerilor repetate, de scurtă durată, care împiedică apariția aclimatizării. Sunt posibile și efecte care apar în expunerea pe perioade mai lungi de timp și posibilitatea asocierii altor afecțiuni de fond, fără legătură cu aparatul respirator, dar care pot fi agravate de hipoxia hipobară.

Edemul pulmonar de altitudine reprezintă o formă de edem pulmonar non-cardiogenic care asociază creșterea rezistenței vasculare periferice și extravazarea de fluide, în absența unei presiuni crescute în atriul stâng. Această patologie cauzează majoritatea deceselor la altitudine, factorii declanșatori fiind rata de ascensiune, înălțimea maximă atinsă și, posibil, temperatura ambientală scăzută. Apare la 2-4 zile de la ascensiune, manifestându-se inițial prin tuse uscată, scăderea toleranței la efort și dispnee. Semnele certe de afectare a respirației și tusea productivă cu spută aerată, rozacee apar de regulă tardiv. Frecvent se asociază febră de intensitate redusă, iar la peste jumătate dintre pacienți boala acută de altitudine. Aceasta cauzează cefalee și asociază măcar un simptom digestiv din categoria grețuri, vărsături, anorexie, oboseală sau senzație de slăbiciune sau amețeală/vertij.

Boala cronică de altitudine (boala Monge) și hipertensiunea pulmonară

Boala Monge apare la unii subiecți expuși pe perioade mai mari de timp la altitudini crescute, fiind caracterizată de policitemie marcată (Hb > 19-21 g/dl), hipoventilație și hipoxemie cronică [20]. Se asociază hipertensiune pulmonară moderată sau severă, care poate duce la insuficiență ventriculară dreaptă. Simptomele pot fi: cefalee, amețeli, dispnee, palpitații, oboseală progresivă. Pacienții cu boală cronică de altitudine asociază un risc crescut de infarct miocardic și de accident vascular cerebral. Rata de incidență diferă în funcție de rasă și altitudine.

Cel mai important factor de risc pentru apariția unor patologii pulmonare legate de altitudine îl reprezintă apariția modificărilor în contextul unei expuneri precedente. În prezent se estimează riscul individual în funcție de istoric și rata planificată de ascensiune [21].

Cea mai eficientă măsură profilactică pentru prevenirea patologiei legate de altitudine o reprezintă ascensiunea graduală, care furnizează timpul necesar pentru aclimatizare, petrecerea unei perioade de timp (frecvent cel de odihnă) la altitudini inferioare celei de muncă, respectiv suplimentarea O_2 cu ajutorul concentratoarelor. Fiecare creștere de 1% în concentrația ambientală a O_2 coboară altitudinea efectivă cu aproximativ 300m [22].

Baza terapiilor pentru patologia legată de altitudine o constituie coborârea la altitudini inferioare, însoțită de administrare de O_2 suplimentar. Agenții farmacologici utilizați în prevenția și tratamentul bolii acute de altitudine și a edemului cerebral de altitudine sunt reprezentați de acetazolamidă și dexametazonă. În prevenirea și tratamentul edemului pulmonar de altitudine se folosește nifedipina. Rol în prevenirea edemului pulmonar de altitudine îl are și sildenafilul. Diureticele nu sunt eficiente în tratamentul edemului pulmonar de altitudine și pot fi chiar dăunătoare.

Patologia pulmonară legată de scufundări

Scufundarea în apă în scop profesional sau de relaxare are o vechime de mii de ani, fiind limitată în principal de inabilitatea oamenilor de a respira sub apă. Posibilitatea de a purta gaz suplimentar a revoluționat practica, dar a dus la apariția unor noi pericole. Uzual, scufundarea presupune imersia

într-un fluid, dar există efecte similare asupra organismului și în expunerea la un mediu uscat, cu presiune ridicată, de exemplu tunele presurizate, chesoane sau camere hiperbarice. În timpul muncii care presupune scufundare, muncitorul se poate întoarce la suprafață sau poate fi găzduit continuu în incinte cu presiune similară celei din adâncuri, în vederea efectuării de scufundări seriate. Scufundătorii pot purta rezerva de aer sub forma presurizată sau pot fi alimentați de la suprafață prin intermediul unui furtun.

Presiunea ambientală crește cu aproximativ 100kPa la fiecare 10m de coborâre, dublând practic la o adâncime de 10m presiunea aerului de la nivelul mării. Conform legii lui Boyle, presiunea parțială a unui gaz comprimat crește direct proporțional cu presiunea totală. Odată cu creșterea presiunii parțiale, proprietățile gazelor se schimbă, existând chiar efecte toxice (ex. O_2).

În cazul unei persoane imersate în apă în poziție ortostatică, presiunea externă va fi mai mare la nivelul membrelor inferioare, cu migrare consecutivă a sângelui la nivel toracic, efect accentuat de scăderea temperaturii exterioare. Presiunea va fi mai mare la nivel abdominal decât la nivel toracic, cu afectarea mișcărilor respiratorii diafragmatice și diminuarea consecutivă a volumului inspirator maxim. În timpul coborârii la adâncime, presiunea exterioară crește, ducând la o creștere consecutivă a presiunii parțiale a gazelor respirate; presiunile parțiale ale gazelor arteriale sunt similare cu cele de la nivel alveolar. Astfel, creșterea presiunii parțiale a gazelor arteriale duce la apariția unui gradient presional care stimulează difuzia extravasculară a gazelor la nivel tisular. Crește densitatea gazelor, consecutiv și efortul respirator, în timp ce ratele ventilatorii maximale scad. Se constată și creșterea capacității termice a gazelor respirate, cu efect de răcire la nivelul organelor toracice, disconfort toracic, secreții excesive la nivelul arborelui bronșic, bronhoconstricție și, în caz de expunere prelungită, hipotermie.

La ascensiune, presiunile parțiale ale gazelor scad, iar gazul din plămâni se va expanda.

Edemul pulmonar de imersie apare în absența aspirației sau a unei anomalii cardio-pulmonare și poate prezenta risc vital. Submersia completă nu este necesară. Simptomatologia include tuse, uneori productivă, cu spută aerată, hemoptoică și sincopă. Apare în apă rece, în condiții de efort fizic intens și hiperhidratare. Un factor cauzator îl poate reprezenta redistribuția sângelui de la nivelul membrelor inferioare către torace. Modificările dispar în câteva ore dacă pacientul se odihnește și primește O_2 suplimentar; în unele cazuri, este necesară terapia medicamentoasă (diuretice, vasodilatatoare).

În cazul **sindromului de aspirație de apă sărată** simptomatologia inițială este reprezentată de tuse, imediat după scufundare. După un interval de timp de 1-15 ore, caracterul tusei se modifică, devine productivă (uneori cu spută aerată, hemoptoică), apare dispnee, și simptome extrapulmonare (frison, grețuri, vărsături, cefalee, dureri generalizate, febră, alterarea stării de conștiență). Durerea retrosternală este prezentă în majoritatea cazurilor. La auscultația pulmonară se identifică raluri crepitante, iar radiografia pulmonară releva arii de consolidare focală pulmonară. Simptomele pulmonare remit de obicei la administrarea de O_2 suplimentar. Patogeneza este incomplet cunoscută, intrând în discuție un efect direct osmotic sau inflamator al apei sărate la nivel alveolar. Evoluția naturală a bolii duce la o recuperare completă în 6-24 de ore.

În timpul scufundărilor în apnee inspiratorie sau atunci când apar defecțiuni ale alimentării cu gaze, plămânii scafandrului sunt comprimați. Reducerea volumului gazos este compensată prin hiperemie vasculară pulmonară; plămânul poate fi comprimat până dincolo de volumul rezidual, fără a fi afectat. La scufundări extreme, fără asigurarea unei surse de aer, apare afectare structurală pulmonară cu hemoragie consecutivă în căile respiratorii (barotrauma pulmonară de coborâre).

Narcoza cauzată de gazul inert

La presiuni parțiale crescute, azotul capătă proprietăți narcotice, care apar începând de la adâncimi de 30-50 m. Inițial apare o ușoară afectare a performanțelor, urmată de supraîncredere, o stare de bine (anxietate și panică în cazul unor subiecți), somnolență, confuzie, amețeli, amnezie, stupoare și pierderea stării de conștiență, progresiv cu creșterea

presiunii parțiale a azotului. Heliul nu cauzează narcoză și are o densitate mai mică, fiind adecvat în prepararea mixturilor gazoase pentru scufundări.

S-a constatat apariția atelectaziei la scafandrii care respiră fracții înalte de O_2, la presiune atmosferică normală. La presiuni parțiale ale O_2 de peste 50 kPa apare **toxicitatea pulmonară a O_2**, prin inflamație centrifugă pornind de la carină. Netratată, duce la alterarea volumelor, fluxurilor, complianței și transferului gazos, mergând până la insuficiență respiratorie. Modificările sunt reversibile în câteva zile prin inhalare de O_2 la presiune parțială normală.

Dacă o mixtură gazoasă care conține 40% O_2 poate fi respirată fără probleme la suprafață, la 50 m adâncime presiunea parțială a O_2 ajunge la 240 kPa, crescând riscul apariției de simptome neurologice, inclusiv crize tonico-clonice generalizate. Pentru minimizarea riscului, nu este permisă depășirea valorii presiunii parțiale a O_2 de aproximativ 140-150 kPa.

O rezervă de gaz care conține agenți contaminanți (CO, CO_2, hidrocarburi volatile) în concentrații non toxice la suprafață, poate deveni toxică la adâncime prin creșterea presiunii parțiale.

Eliminarea CO_2 este cel mai important factor care limitează capacitatea de muncă a lucrătorilor la adâncime. **Hipercapnia** potențează pierderea de căldură transcutanată, crește depunerea gazelor inerte în țesuturi și scade pragul de apariție al narcozei de gaz inert și al toxicității O_2 asupra SNC. Utilizarea unor mixturi gazoase de densitate scăzută care conțin O_2 și He reduce tendința la hipercapnie în cazul scufundătorilor [23].

Boala de decompresie

În timpul scufundării, gazele inerte se acumulează în țesuturi. Dacă presiunea parțială a gazelor de la nivel pulmonar, identică cu cea de la nivel vascular, este mai mică decât cea de la nivel tisular, se produce o difuzie a gazelor în afara țesuturilor, cu formare de bule de gaz, inclusiv intravasculare, predominant în circulația venoasă. În mod normal, bulele de gaz sunt transportate la nivel pulmonar, unde se sparg. Problemele apar atunci când:

- bulele de gaz se dezvoltă în țesuturi solide,
- embolii gazoși se acumulează și afectează perfuzia tisulară sau depășesc filtrul pulmonar,
- embolii gazoși ajung în circulația sistemică printr-un șunt dreapta-stânga.

Apar frecvent dureri articulare surde sau simptome neurologice. Manifestări mai rare sunt afectarea cardio-pulmonară de diferite grade, mergând până la stop cardio-respirator, simptome cutanate, adenopatie și simptome nespecifice (cefalee, oboseală). Primul ajutor îl constituie suportul vital de bază și administrarea de aer cu concentrație mare de O_2. Tratamentul universal acceptat este recompresia. Riscul apariției bolii poate fi diminuat prin utilizarea unor mixturi gazoase cu acumulare scăzută a gazelor inerte și prin ascensiune graduală, cu opriri la diferite paliere de adâncime.

Scufundătorii care se ridică la suprafață și nu expiră sunt la risc pentru **barotraumă pulmonară de ascensiune** – plămânii se destind, existând posibilitatea de rupere a țesutului pulmonar. Acest fenomen nu se asociază întotdeauna cu hiperinflația pulmonară. Este posibilă apariția de emfizem interstițial, pneumotorace, pneumomediastin sau pneumoperitoneu. În plus, dacă aerul eliberat ajunge în circulația generală, există riscul de embolie gazoasă, cel mai frecvent coronariană și cerebrală.

Utilizarea unor mixturi gazoase cu concentrație mică de O_2, pentru evitarea toxicității acestuia, suficientă pentru respirația de la adâncime, devine insuficientă la adâncimi mici, apărând riscul de pierdere a stării de conștiență (**hipoxia de ascensiune**).

Expunerea profesională la azbest

Introducere. Epidemiologie. Factori de risc

Utilizarea azbestului, mai ales în țările industrializate, a cunoscut o adevărată explozie în a doua jumătate a secolului trecut (anii 1970, 1980), datorită numeroaselor proprietăți, extrem de utile, ale acestui material (rezistență termică, chimică, izolator electric, material ignifug, abilitatea de a fi incorporat în materiale textile) și costurilor sale, relativ reduse. Odată cu conștientizarea efectelor nocive asupra sănătății, consumul a scăzut abrupt în numeroase țări, multe dintre ele (inclusiv țările membre ale Uniunii Europene), legiferând interzicerea fabricării și utilizării de materiale cu conținut de

azbest [24]. Singura expunere ocupațională, permisă în prezent, este cea care presupune îndepărtarea acestor materiale din locurile în care au fost utilizate premergător interzicerii. Cu toate acestea, din cauza perioadei lungi de latență între momentul expunerii și apariția efectelor asupra stării de sănătate, în următorii zeci de ani, se preconizează apariția încă a unui număr însemnat de îmbolnăviri și decese cauzate de această expunere profesională (500 000 de noi decese asociate expunerii la azbest, în Europa de Vest, până în anul 2029) [25]. Deși marea majoritate a azbestului utilizat a fost reprezentată de varietatea minerală denumită crizotil sau azbest alb, trebuie precizat că toate varietățile minerale se însoțesc de efecte importante asupra stării de sănătate a celor expuși [26].

Principalele locuri de muncă care presupun expunere la fibre de azbest sunt cele din industria extractivă (mineritul, procesarea și transportul azbestului), industria materialelor din azbociment, a materialelor izolatoare (construcții, industria navală și cea a transporturilor feroviare), industria auto (discuri de frână și de ambreiaj).

Efectele expunerii la azbest pot îmbrăca mai multe aspecte:

1) Pneumoconioză colagenă – azbestoza;

2) Afecțiuni neoplazice (acestea vor fi tratate în capitole separate):
   - mezoteliomul malign (pleural și peritoneal);
   - cancerul bronho-pulmonar;

3) Alte efecte:
   - plăcile pleurale circumscrise;
   - pleurezia benignă azbestozică;
   - atelectazia rotundă.

Azbestoza

Face parte, alături de silicoză, din categoria pneumoconiozelor colagene, caracterizate printr-un grad ridicat de severitate și prognostic rezervat.

Din punct de vedere morfo-patologic, constă într-o proliferare fibroasă difuză interstițială la nivelul parenchimului pulmonar, paucicelulară, însă bogată în fibre de colagen.

Incidența ei este în strânsă relație cu consumul istoric de azbest dintr-o anumită țară sau chiar dintr-o anumită regiune a unei țări.

Diagnosticul pozitiv

Deși diagnosticul de bazează, la fel ca în cazul silicozei, pe prezența modificărilor imagistice, confirmarea expunerii și excluderea altor cauze cunoscute de fibroză pulmonară, azbestoza se asociază mai frecvent și mai precoce cu *manifestări clinice*. Acestea pot fi: tusea seacă și dispneea de efort, precum și prezența la auscultația toracelui a unor raluri crepitante sau subcrepitante bazal bilateral.

Anamneza profesională trebuie să vizeze întregul istoric profesional al pacientului precum și eventualele expuneri de vecinătate, nu doar cele directe, de multe ori pacienții nefiind conștienți de expunerea la fibre de azbest.

Radiografia toracică evidențiază opacități neregulate, liniare, încadrabile în tipurile s, t sau u, conform Clasificării Internaționale a Radiografiilor de Pneumoconioze [27], inițial în câmpurile pulmonare inferioare, ulterior, pe măsura progresiei bolii, acestea putând ocupa și celelalte zone pulmonare. În stadiile avansate, se poate observa plămânul în „fagure de miere".

Tomografia computerizată (computer tomography – CT), mai ales cea cu rezoluție înaltă (high-resolution CT – HRCT), sunt tehnici imagistice cu sensibilitate mult mai mare în depistarea precoce a acestor modificări, în prezent, încercându-se dezvoltarea și validarea clinică a unor sisteme de interpretare standardizată a acestor imagini, similare cu cele din Clasificarea ILO a Radiografiilor de Pneumoconioze. De asemenea, în unele state, au fost implementate programe de supraveghere medicală post profesionala a celor cu antecedente de expunere la azbest bazate pe examinări de tip low-dose CT (tomografie computerizată cu doze mici).

Testarea funcțională respiratorie, deși nu constituie un element definitoriu, poate aduce informații utile în privința severității și prognosticului. Tulburările de difuziune (DL_{CO}) par să se coreleze cel mai bine cu progresia leziunilor azbestozice [28]. Disfuncțiile ventilatorii pot fi atât restrictive, cât și obstructive, însă se dezvoltă tardiv în procesul evolutiv, în stadiile inițiale spirometria încadrându-se în limitele fiziologice.

Confirmarea morfo-patologică a diagnosticului nu este, de regulă, necesară, însă în situația obținerii

unor probe bioptice, expunerea la azbest se poate confirma prin prezența fibrelor de azbest sau a corpilor azbestozici (fibre de azbest acoperite cu un material proteic și cu conținut de fier care capătă forma unui băț de tobă). Aceștia se pot regăsi și în spută sau lichidul de lavaj bronșiolo-alveolar, însă au doar valoare de markeri de expunere și nu de boală.

Diagnostic diferențial

Deseori, expunerea la azbest are loc concomitent cu inhalarea altor pulberi minerale, cum sunt cele silicogene sau de cărbune. Dezvoltarea opacităților pneumoconiotice în aceste cazuri are loc predominant în zonele superioare pulmonare, spre deosebire de cele azbestozice apărute în ariile inferioare, iar modificările de tipul calcificărilor „în coajă de ou" ale ganglionilor limfatici hilari sau formele de fibroză masivă progresivă (FMP) sunt mult mai caracteristice silicozei sau pneumoconiozei minerului la cărbune.

O problemă particulară de diagnostic diferențial o ridică IPF (idiopathic pulmonary fibrosis – fibroza pulmonară idiopatică). Nici azbestoza și nici IPF nu reclamă diagnostic histopatologic, însă dacă acesta se realizează, poate să facă diferența, evidențiind aspect de UIP (usual interstitial pneumonia – pneumopatie interstițială uzuală), în IPF, respectiv o fibroză interstițială nespecifică cu corpi azbestozici, în azbestoză [29]. Din punct de vedere radiologic, diferențierea celor două afecțiuni este dificilă în lipsa plăcilor pleurale hialine, care orientează spre originea minerală a fibrozei. În aceste condiții, anamneza profesională devine elementul fundamental de diagnostic, după cum, un alt criteriu de diferențiere ar putea fi progresia leziunilor fibrotice, care tinde să fie mai accelerată în IPF, comparativ cu azbestoza.

Tratament, evoluție, complicații, prognostic

Neavând la dispoziție un tratament specific pentru azbestoză și, deoarece, diagnosticul se stabilește, cel mai adesea, după încetarea expunerii (perioadă lungă de latență, restricții legale legate de utilizarea azbestului, în prezent), singurele măsuri de management ale cazului au în vedere profilaxia secundară și terțiară a bolii. După întreruperea expunerii, la fel ca în cazul silicozei, afecțiunea poate progresa cu rate variabile. Obiectivele majore urmărite în îngrijirea acestor pacienți sunt:

a) semnalarea și declararea afecțiunii ca boală profesională, acest proces putându-se realiza indiferent de perioada scursă de la încetarea expunerii sau a activității profesionale;

b) evaluarea statutului de fumător și al istoricului de fumat și, dacă este cazul, includerea în programe active de abandonare a acestuia. Pe lângă efectul sinergic în dezvoltarea cancerului bronho-pulmonar la lucrătorii expuși la azbest, fumatul contribuie cu alterări funcționale obstructive și de difuziune la modificările deja induse de azbestoză;

c) tratamentul prompt al infecțiilor pulmonare și monitorizarea și tratamentul adecvat al complicațiilor și comorbidităților cardio-pulmonare;

d) imunizarea antipneumococică și antigripală anuală;

e) includerea în programe de screening prin tomografie computerizată cu doze mici (low-dose CT) în vederea depistării precoce a cancerului bronho-pulmonar.

Alte efecte non-maligne ale expunerii la azbest

Plăcile pleurale circumscrise. Sunt cele mai frecvente manifestări radiologice ale expunerii la azbest, asociate sau nu azbestozei, și aproape în exclusivitate consecința acestei expuneri. În foarte multe situații sunt depistate întâmplător, cu ocazia unor investigații imagistice toracice efectuate din varii motive. Constau în arii de fibroză hialină localizate la nivelul pleurei parietale (latero-toracice, diafragmatice sau mediastinale) care, în timp, se pot calcifica devenind mai vizibile pe radiografiile toracice. De cele mai multe ori sunt asimptomatice, durerea toracică fiind descrisă izolat, iar la examenul obiectiv se poate percepe frecătură pleurală. Prezența lor în cazuri de fibroză interstițială, pleurezie sau cancer bronho-pulmonar poate orienta asupra etiologiei acestor afecțiuni, după cum lipsa lor nu exclude această posibilitate, în situația în care ea se confirmă prin alte mijloace.

Pleurezia benignă azbestozică (benign asbestos pleural effusion – BAPE). Constă într-un exudat pleural (nivele crescute de proteine și LDH) prezent la subiecți cu expunere la azbest, pentru care nu a fost identificată o altă posibilă cauză. Este rareori bilaterală și tinde să apară mai precoce, comparativ cu

celelalte manifestări secundare expunerii la azbest, fiind neobișnuită apariția ei după mai mult de 25 de ani de la expunere. Tabloul clinic poate include dispneea de efort și durerea toracică, existând și situații când este diagnostică în urma unor examinări de rutină. Cele mai sensibile tehnici diagnostice sunt ecografia toracică și examinarea CT, odată identificată, necesitând investigații complementare, ca în cazul altor pleurezii de cauză necunoscută.

Atelectazia rotundă. Este o imagine radiologică caracteristică cu aspect de „coadă de cometă" localizată la nivelul parenchimului pulmonar în imediata vecinătate a unei zone cu îngroșare pleurală. Se apreciază că imaginea este rezultatul unei reacții inflamatorii sau fibroase implicând ambele foițe pleurale ce afectează și țesutul pulmonar subiacent. Principala problemă pe care o ridică o astfel de determinare este diagnosticul diferențial cu procesele proliferative pulmonare periferice, necesitând puncție biopsie și diagnostic histopatologic pentru tranșarea diagnosticului. Confirmată originea benignă, nu necesită tratament specific.

Pneumoconiozele

Definiție

Termenul de pneumoconioză definește un grup complex de afecțiuni pulmonare, cel mai adesea profesionale, care apar ca urmare a inhalării și depunerii de pulberi minerale la nivelul parenchimului pulmonar. În funcție de intensitatea reacției fibroase pulmonare indusă de depunerea de pulberi minerale, au fost descrise două categorii de pneumoconioze:

a) *colagene*, caracterizate printr-un proces distructiv continuu, progresiv, permanent, indus de hiperproducția fibrelor de colagen. Această formă este invalidantă și poate fi interpretată ca o fibroză interstițială pulmonară de cauză cunoscută.

b) *non-colagene*, caracterizate prin menținerea intactă a arhitecturii pulmonare și o producție colagenă mult mai limitată, progresia leziunilor fiind mult mai lentă.

Diferențierea răspunsului pulmonar este condiționată, în primul rând, de caracteristicile pulberilor minerale inhalate. Pulberile intens fibrogene, de genul siliciului (cuarț), azbestului, generând pneumoconioze colagene (silicoză, azbestoză), în tip ce altele, mai puțin fibrogene, de genul cărbunelui, fierului, aluminiului, sunt la originea celor noncolagene (pneumoconioza minerului la cărbune, sideroza, aluminoza). Cu o frecvență redusă, cazuri adesea izolate, au fost descrise în literatură și alte pneumoconioze, având drept cauză expunerea la: metale (titan, vanadiu, mangan, nichel, zirconiu, indiu, antimoniu, bismut, uraniu și pământuri rare) sau alte pulberi minerale (caolin, mică, talc, vermiculită, calcar, ciment Portland, marmură).

Silicoza

Definiție

Este cea mai frecvent diagnosticată pneumoconioză, indusă de inhalarea de pulberi minerale cu conținut de siliciu (Si) sau dioxid de siliciu liber cristalin (SiO_2 l.c.). Si este cel mai răspândit element în scoarța terestră, întâlnindu-se sub formă atât cristalină (cuarț), fibrogenă, cât și amorfă (silicați), cu toxicitate mult mai redusă. Pe lângă formele naturale, în cursul diferitelor procese industriale (cum sunt cele din turnătorii), prin prelucrare la temperaturi ridicate, pot apărea și alte varietăți, artificiale (de exemplu, cristobalit și tridimit), cu proprietăți intens fibrogene.

Epidemiologie

În ciuda unor proiecte ambițioase ale OMS de eradicare a silicozei până în anul 2030 [30], mai ales în țările în curs de dezvoltare, se înregistrează încă un număr important de lucrători expuși la pulberi minerale silicogene [31] și, ca o consecință directă, un mare număr de cazuri noi de silicoză (de exemplu, China raportează peste 6 000 de cazuri noi/an) [32].

În România, deși industria extractivă a cunoscut un important regres începând cu anii 90, în alte sectoare economice expunerea la pulberi silicogene a continuat și, deși această îmbolnăvire nu mai este pe primele locuri în privința incidenței, câteva sute de cazuri anual sunt în continuare identificate (tabel 24.6). Trebuie însă subliniat că, foarte probabil, suntem în situația unei serioase subdiagnosticări, mai mult de 100 000 de lucrări din industria extractivă fiind disponibilizați în ultimii 20-30 de ani, fără ca

Tabel 24.6. Numărul de cazuri noi de silicoză și silicotuberculoză declarate în România [33]

Anul	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Nr. cazuri	209	268	268	308	282	305	237	203	288	293	246	146	167	151	87

aceștia să treacă printr-un proces de evaluare clinico-radiologică. Acesta este motivul pentru care, de multe ori, imagini radiologice sugestive sunt găsite întâmplător, cu ocazia unor investigații realizate din alte motive.

Etiologie. Factori de risc

În evaluarea riscului silicogen al unui loc de muncă trebuie avută în vedere compoziția chimică a pulberilor inhalate, respectiv procentul de SiO_2 în pulberile totale, precum și așa-numita fracție respirabilă a acestora (particulele cu diametrul aerodinamic mai mic de 10 μm), capabilă să progreseze până la nivel alveolar, sediul mecanismelor fizio-patologice implicate în apariția bolii.

Numeroase locuri de muncă și ocupații se asociază cu acest tip de expunere profesională. În principiu orice activitate care presupune dislocarea, zdrobirea, măcinarea, procesarea, tăierea, găurirea, polizarea, transportul sau orice alte operații realizate asupra unor materiale conținând nisip cuarțos, piatră sau rocă. O selecție a celor mai importante astfel de activități ar cuprinde: mineritul și activitățile conexe (inclusiv construcțiile hidrotehnice), turnătoriile și operațiile de sablare (inclusiv cele din industria textilă - sablarea materialului de tip denim), industria materialelor ceramice (plăci, obiecte sanitare etc.), industria sticlei, industria materialelor de construcție și construcțiile (în special, materialele refractare), fabricarea monumentelor funerare, laboratoarele de tehnică dentară etc.

Clasificare

În funcție de perioada de expunere la pulberi silicogene necesară pentru apariția leziunilor pulmonare caracteristice, au fost descrise trei forme clinice de silicoză:

Cronică sau clasică, care, de regulă, apare după mai mult de 10 ani de expunere și în condiții relativ „normale", în ceea ce privește concentrația pulberilor și măsurile profilactice.

Accelerată sau subacută, caracterizată de o perioadă mai scurtă de expunere, de obicei în jur de 5 ani, cauzată de concentrații mai mari de pulberi și cu fracție respirabilă mai importantă, însă fără diferențe clinico-imagistice comparativ cu forma cronică.

Acută, cunoscută și ca *silico-lipoproteinoza alveolară*, în care expunerea este mai scurtă de 1 an, de cele mai multe ori, nivelul expunerii fiind unul excepțional, iar lipsa mijloacelor de protecție, cel mai adesea, o regulă. Din fericire rară în ziua de astăzi, ea se diferențiază imagistic de silicoza clasică, prin apariția unor arii peri-hilare cu caracter de sticlămată, consecință a acumulării în spațiile alveolare a unui material lipoproteic rezultat din denaturarea surfactantului produs de pneumocitele de tip 2, agresionate masiv de pulberea fină de siliciu inhalată.

Diagnosticul pozitiv

Se bazează pe identificarea expunerii la pulberi minerale silicogene și prezența unor modificări radiologice pulmonare sugestive pentru silicoză. Tabloul clinic și investigațiile de laborator aduc doar elemente de diagnostic diferențial, iar confirmarea histopatologică se consideră doar rareori necesară, mai ales în situațiile în care se suspectează o altă afecțiune, care poate beneficia de un tratament adecvat.

Anamneza profesională trebuie realizată minuțios, neomițând niciunul dintre locurile de muncă avute, conștientizând faptul că în afara activităților așa-zis „clasice", au fost descrise recent și sunt identificate continuu alte noi activități profesionale cu expunere la pulberi silicogene (de exemplu, producerea și prelucrarea blaturilor de bucătărie) [34]. Ea trebuie să aibă în vedere și durata expunerii, nivelul acesteia, existența și utilizarea mijloacelor de protecție respiratorie adecvate. Nu există semne și simptome evocatoare pentru această afecțiune, mai ales în cazul formelor incipiente, care pot fi complet asimptomatice. În formele avansate pot apărea manifestări

respiratorii nespecifice: dispnee, tuse, dureri toracice, limitarea activității fizice, după cum existența unor afecțiuni concomitente respiratorii (bronșită cronică, astm bronșic) sau complicații ale bolii de bază pot fi responsabile de un astfel de tablou clinic.

Investigațiile imagistice toraco-pulmonare (radiografie pulmonară standard - RPS, tomografie computerizată - CT) confirmă de cele mai multe ori, diagnosticul. Deși, examinarea CT-scan are o sensibilitate mai mare decât RPS, în situația unor leziuni evidente, prezente pe radiografia toracică, nu se consideră necesară și efectuarea acesteia. Modificările radiografice cele mai frecvente constau în apariția, inițial în zonele pulmonare superioare și mijlocii, posterioare, externe, bilateral, a unor leziuni fibrotice micronodulare pulmonare, de dimensiuni variate (între 1-10 mm), expresie a nodulului silicotic apărut în procesul morfopatologic al bolii (fig. 24.5). În progresia naturală a afecțiunii, micronodulația aceasta incipientă are tendința de a crește în dimensiune și densitate, afectând zone ale parenchimului pulmonar din ce în ce mai extinse, în final putându-se agrega sub forma unor leziuni macronodulare, pseudotumorale, numite placarde silicotice (fig. 24.6).

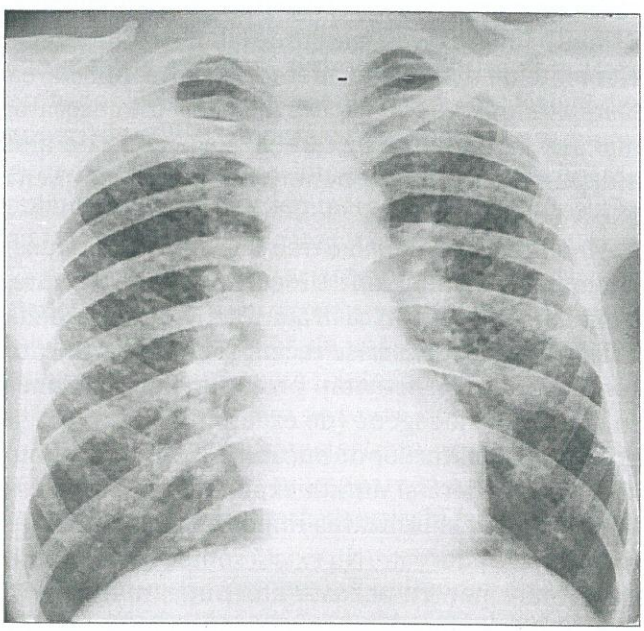


Fig.24.5. Silicoză, forma micronodulară
(colecția Clinicii de Medicina Muncii Cluj-Napoca)

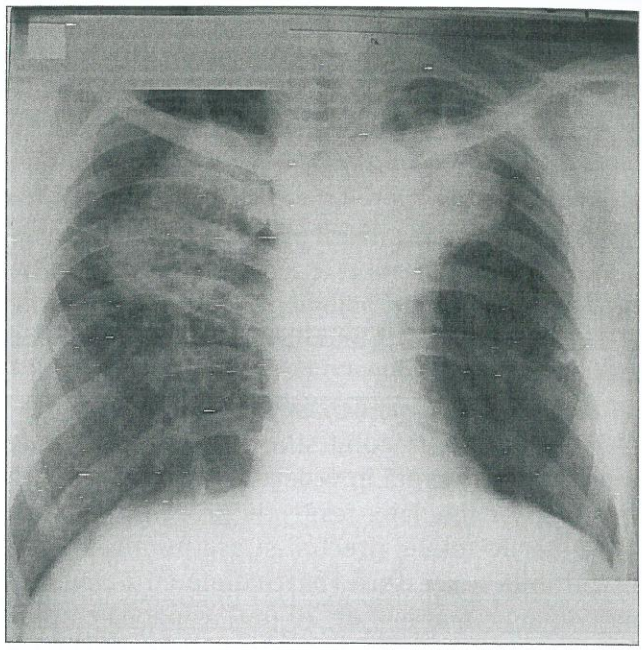


Fig.24.6. Silicoză, forma macronodulară
(colecția Clinicii de Medicina Muncii Cluj-Napoca)

Acest stadiu evolutiv avansat este cunoscut și sub numele de fibroză masivă progresivă (FMP). În lipsa unor serii de radiografii care să urmărească progresia leziunilor pneumoconiotice, aceste mase evidențiabile radiografic trebuie diferențiate de aspecte tumorale sau de tuberculoză pulmonară sau de nodulii din artrita reumatoidă, afecțiune frecvent asociată (sub denumirea de sindromul Caplan), la fel ca și celelalte colagenoze (lupus eritematos sistemic sau scleroza sistemică) cu expunerea la pulberi minerale [35]. Un aspect adesea observat, fără a fi însă definitoriu, este calcificarea „în coajă de ou" (egg-shell) a ganglionilor limfatici hilari sau mediastinali, în timp ce nodulația silicotică doar arareori se poate calcifica. Pentru interpretarea radiografiilor de pneumoconioze Organizația Internațională a Muncii (OIM - ILO) a elaborat o clasificare internațională care poate fi consultată on-line [36] și a emis un set de radiografii de comparație, diagnosticul fiind stabilit de către cititori cu experiență sau certificați în acest scop (în România, doar de către Comisiile de Pneumoconioze înființate conform prevederile legale în vigoare).

Testarea funcțională pulmonară nu aduce elemente de diagnostic în cazul silicozei, rezultatele ei putând fi normale până în stadii avansate evolutive. Disfuncțiile ventilatorii observate (obstructive, restrictive sau mixte) sunt, cel mai adesea, consecința complicațiilor sau bolilor asociate. La fel ca în cazul altor fibroze pulmonare interstițiale difuze, tulburările de difuziune, evidențiate prin alterarea factorului de transfer pentru monoxidul de carbon, pot fi evidențiate, însă nu se corelează adecvat cu progresia bolii.

În ciuda unor cercetări susținute, *nu au fost identificați* până în prezent *markeri biologici* de diagnostic sau de prognostic cu valoare predictivă ridicată.

Diagnosticul diferențial al formelor micronodulare trebuie să aibă în vedere, cel mai frecvent, *tuberculoza miliară, bronhopneumoniile, plămânul de stază* sau *hemosideroza pulmonară* (valvulopatii mitrale), formele cronice de *alveolită alergică extrinsecă* (AAE), în timp ce pentru formele macronodulare, *cancerul pulmonar* este cea mai mare provocare de diagnostic diferențial. *Infarctul pulmonar*, placardele pulmonare din *colagenoze* sau *disglobulinemiile* majore pot fi alte cauze care trebuie luate în considerare.

Tratament

În ciuda unor cercetări susținute, la momentul actual, silicoza este o afecțiune incurabilă. Niciun tratament nu s-a dovedit eficient în prevenirea, reducerea sau încetinirea progresiei leziunilor fibrotice silicotice.

În țările cu sisteme de sănătate avansate, transplantul pulmonar este rezervat formelor grave de boală, cu insuficiență respiratorie.

Întreruperea expunerii, odată cu identificarea primelor modificări radiologice, este singura măsură ce poate fi luată pentru reducerea riscului de apariție a complicațiilor sau al unei progresii accelerate, însă cu costuri socio-economice, de cele mai multe ori, importante.

Complicații

Cea mai frecventă și importantă complicație este *tuberculoza pulmonară*. În funcție și de prevalența acestei infecții în populația generală, tuberculoza se poate asocia silicozei în procente variabile (risc de 3 ori mai mare decât în populația generală la minerii spanioli din mine de cărbune) [37].

Alte posibile complicații sunt: *cordul pulmonar cronic, pneumotoracele spontan* și *compresiunile nervoase sau esofagiene*, prezente în fibrozele masive progresive. Deși expunerea la siliciu este evaluată de Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului (International Agency for Research on Cancer – IARC), pe baza unor studii preponderent experimentale, ca cert cancerigenă (Grupa 1), studiile epidemiologice în direcția aceasta sunt contradictorii.

Evoluție și prognostic

Factori importanți, indicatori ai unei progresii accelerate, pot fi: *vârsta tânără* la momentul diagnosticului, *distribuția extinsă* și *densitatea mare* a micronodulilor silicotici, prezența precoce a *opacităților mari*, după cum *asocierea tuberculozei* sau a unor *boli de colagen*, de asemenea poate accelera evoluția și agrava prognosticul. În lipsa acestora și întrerupând expunerea profesională, cele mai multe cazuri au o evoluție lent progresivă sau chiar staționară.

BIBLIOGRAFIE

1. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. ERS Task Force on the Management of Work-related Asthma. Guidelines for the management of work-related asthma. Eur Respir J. 2012 Mar;39(3):529-45. doi: 10.1183/09031936.00096111. Erratum in: Eur Respir J. 2012;39(6):1553

2. Călugăreanu DL, Popescu FS. Morbiditatea profesională în România în anul 2018. Institutul Național de Sănătate Publică, Centrul Național de Monitorizare a Riscurilor în Mediul Comunitar, București. Available at: https://cnmrmc.insp.gov.ro/images/rapoarte/ BoliProfesionale2018.pdf, accessed at 16 Dec 2020

3. Quirce S, Bernstein JA. Old and new causes of occupational asthma. Immunol Allergy Clin North Am. 2011 Nov;31(4):677-98, v. doi: 10.1016/j.iac.2011.07.001

4. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. Chest. 1985 Sep;88(3):376-84. doi: 10.1378/chest.88.3.376

5. Moscato G, Godnic-Cvar J, Maestrelli P, Malo JL, Burge PS, Coifman R. Statement on self-monitoring of peak expiratory flows in the investigation of occupational asthma. Subcommittee on Occupational Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. American Academy of Allergy and Clinical Immunology. European Respiratory Society. American College of Allergy, Asthma and Immunology. Eur Respir J. 1995;8(9):1605-10

6. Seinfeld JH, Pandis S. 2006). Atmospheric chemistry and physics. 2nd ed. Hoboken (NJ): John Wiley

7. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 109. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2016

8. Lucattini L, Poma G, Covaci A, Boer Jd, Lamoree MH, Leonards PEG. A review of semi-volatile organic compounds (svocs) in the indoor environment: Occurrence in consumer products, indoor air and dust. Chemosphere 2018;201:466-482

9. Abelsohn A, Stieb DM. Health effects of outdoor air pollution: approach to counseling patients using the Air Quality Health Index. Can Fam Physician. 2011;57(8):881-7, e280-7

10. Gilliland FD. Outdoor air pollution, genetic susceptibility, and asthma management: opportunities for intervention to reduce the burden of asthma. Pediatrics. 2009;123(Suppl 3):S168-73

11. Krewski D, Jerrett M, Burnett RT, Ma R, Hughes E, Shi Y, et al. Extended follow-up and spatial analysis of the American Cancer Society study linking particulate air pollution and mortality. Res Rep Health Eff Inst. 2009;(140):5-114

12. USEPA. Fundamentals of Indoor Air Quality in Buildings. Available online: https://www.epa.gov/indoorair-quality-iaq/fundamentals-indoor-air-quality-buildings

13. Tran VV, Park D, Lee YC. Indoor Air Pollution, Related Human Diseases, and Recent Trends in the Control and Improvement of Indoor Air Quality. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(8):2927

14. USEPA. Air Ouality Control. Available online: https:www.epa.gov

15. WHO. Air Quality Guidelines for Europe, 2nd ed.; The World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2000

16. West JB, Milledge JS, Luks AM, Schoene RB. High Altitude Medicine and Physiology. 5th edition. Boca Raton, FL: Taylor & Francis; 2013

17. West JB. Human responses to extreme altitudes. Integr Comp Biol. 2006 Feb;46(1):25-34. doi: 10.1093/icb/icj005. Epub 2006 Jan 6. PMID: 21672720

18. Talbot NP, Balanos GM, Dorrington KL, Robbins PA. Two temporal components within the human pulmonary vascular response to approximately 2 h of isocapnic hypoxia. J Appl Physiol (1985). 2005 Mar;98(3):1125-39. doi: 10.1152/japplphysiol.00903.2004. Epub 2004 Nov 12. PMID: 15542574

19. Dorrington KL, Clar C, Young JD, Jonas M, Tansley JG, Robbins PA. Time course of the human pulmonary vascular response to 8 hours of isocapnic hypoxia. Am J Physiol. 1997 Sep;273(3 Pt 2):H1126-34. doi: 10.1152/ajpheart.1997.273.3.H1126. PMID: 9321798

20. León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, Ge RL, Hackett P, Kobayashi T, Moore LG, Penaloza D, Richalet JP, Roach R, Wu T, Vargas E, Zubieta-Castillo G, Zubieta-Calleja G. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. High Alt Med Biol. 2005 Summer;6(2):147-57. doi: 10.1089/ham.2005.6.147. PMID: 16060849

21. Luks AM, Auerbach PS, Freer L, Grissom CK, Keyes LE, McIntosh SE, Rodway GW, Schoene RB, Zafren K, Hackett PH. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Altitude Illness: 2019 Update. Wilderness Environ Med. 2019 Dec;30(4S):S3-S18. doi: 10.1016/j.wem.2019.04.006. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31248818

22. West JB. Commuting to high altitude: value of oxygen enrichment of room air. High Alt Med Biol. 2002 Summer;3(2):223-35. doi: 10.1089/15270290260131948. PMID: 12162865

23. Lanphier EH, Bookspan J. Carbon dioxide retention. In: Lundgren CEG, Miller JN, editors. The lung at depth. 1st edition. New York, NY: Marcel Dekker INC; 1999:211-36

24. Directive 2009/148/EC of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on the protection of workers from the risks related to exposure to asbestos at work. Available at: http://data.europa.eu/eli/dir/2009/148/2019-07-26, accessed at: 27 Jan 2021

25. Huré P. Respiratory diseases linked to exposure to products such as asbestos: Are preventive measures sufficient? Available at: https://ww1.issa.int/sites/default/files/ documents/publications/TR-20-2_en-25559.pdf, Accessed at: 25 Jan 2021

26. IARC. Monographs vol. 100 C. Evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2012

27. ILO. Guidelines for the use of the ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconioses, Revised edition 2011. Geneva, International Labour Office, 2011. Available at: https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_protect/---protrav/---safework/documents/publication/wcms_168260.pdf, accessed at Jan 22, 2021

28. Nogueira CR, et al. Lung diffusing capacity relates better to short-term progression on HRCT abnormalities than spirometry in mild asbestosis. American Journal of Industrial Medicine, 2011, 54.3: 185-193

29. Attanoos RL, Alchami FS, Pooley FD, & Gibbs AR. Usual interstitial pneumonia in asbestos-exposed cohorts–concurrent idiopathic pulmonary fibrosis or atypical asbestosis? Histopathology, 2016;69.3:492-498

30. Fedotov Igor A. The ILO/WHO global programme for the elimination of silicosis (GPES). African Newsletter On Occupational Health And Safety, 2005;15.3: 56

31. Wagner Gregory R., et al. Screening and surveillance of workers exposed to mineral dust. World Health Organization, 1996

32. Leung Chi Chiu, Yu Ignatius Tak Sun, Chen Weihong. Silicosis. The Lancet, 2012, 379.9830: 2008-2018

33. Călugăreanu DL, Popescu FS. Morbiditatea profesională în România în anul 2019. Institutul Național de Sănătate Publică, Centrul Național de Monitorizare a Riscurilor în Mediul Comunitar, București. Available at: https://cnmrmc.insp.gov.ro/images/ rapoarte/BoliProfesionale2019.pdf, accessed at 18 Jan 2020

34. Rose Cecile, et al. Severe Silicosis in Engineered Stone Fabrication Workers—California, Colorado, Texas, and Washington, 2017–2019. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2019;68.38: 813

35. Lee S, Hayashi H, Mastuzaki H, Kumagai-Takei N, Otsuki T. Silicosis and autoimmunity. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017;17(2):78-84

36. ILO. Guidelines for the use of the ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconioses, Revised edition 2011. Geneva, International Labour Office, 2011. Available at: https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_protect/---protrav/---safework/documents/publication/wcms_168260.pdf, accessed at Jan 22, 2021

37. Mosquera JA, Rodrigo L, Gonzalves F. The evolution of pulmonary tuberculosis in coal miners in Asturias, Northern Spain. European Journal of Epidemiology, 1994;10.3:291-297

25

BOLILE PLEUREI

Cosmina Magdău

Între bolile respiratorii, cele ale pleurei reprezintă o patologie dintre cele mai frecvente. Bolile pleurei pot fi primitive sau secundare patologiei altor organe.

Pleura este o membrană subțire care captușește cavitatea toracică (pleura parietală), mediastinul si hemidiafragmul, apoi se răsfrânge, la nivelul hilului pe toată suprafața plămânului, pătrunzând și între lobi (pleura viscerală). Între cele două foițe pleurale se formează astfel o cavitate virtuală. Pleura parietală este vasculatizată de la nivelul circulației sistemice din intercostale, mamara internă si arterele frenice, iar pleura viscerală de la nivelul arterelor bronșice și pulmonare. Pleura parietală este drenată de venele azygos și mamara internă, iar cea viscerală este drenată de venele pulmonare (ceea ce explică presiunea mai scazută în capilarele pleurei viscerale). Limfaticele pleurei parietale drenează în lanțul mamarei interne (pentru regiunea costală), ganglionii intercostali (pentru regiunea posterioară) și ganglionii mediastinali (în regiunea diafragmatică). Limfaticele pleurei viscerale drenează direct în ganglionii limfatici mediastinali.

Pleura parietală este cea care „doare", întrucât este bogat inervată de nervii intercostali, vag, simpatic și frenic; în schimb pleura viscerală este săracă în terminații nervoase.

În mod normal, între cele două foițe pleurale există o cantitate mică de lichid, cu o concentrație a proteinelor de 1,5 g%, lichid care îndeplinește două funcții importante: asigură alunecarea foițelor pleurale în cursul mișcărilor respiratorii prin scăderea forței de frecare dintre foițe și asigură „aderența" plămânilor de peretele toracic, astfel încat plămânii să se expansioneze în inspir și să revină la volumul inițial în expir.

În anumite condiții patologice, pleura reacționează inițial prin inflamație (*pleurita*), apoi prin producerea de lichid care se acumulează între foițele pleurale (*colecțiile pleurale*). Uneori acestea se infectează și se transformă în *empiem*.

În traumatisme sau alte situații în care sunt lezate vasele sangvine, între pleure se acumuleaza sânge (*hemotorace*) sau limfă (*chilotorace*) cand este afectat ductul toracic. Tot secundar traumatismelor, însă și în alte condiții, sau chiar spontan, între foițele pleurale se acumulează aer, rezultând *pneumotoracele*.

Un alt capitol al patologiei pleurei este reprezentat de tumori: benigne sau maligne, primitive (reprezentate în principal de către *mezoteliomul pleural*, dar nu numai), sau secundare (*metastatice*).

Ca o consecintă a vindecării „cu defect" a anumitor boli ale pleurei, rezultă *pahipleurita* sau chiar *fibrotoracele*, condiție care reprezintă, ea însăși, o

„patologie" cu consecințe mai mult sau mai puțin exprimate asupra mecanicii respirației.

Sindromul pleural

Totalitatea semnelor și simptomelor care dovedesc că este afectată pleura, reprezintă „sindromul pleural". În funcție de situațiile enumerate mai sus, aceste semne și simptome diferă, dar ele au mare importanță în orientarea clinică rapidă. Pleura este unul dintre organele care pot fi investigate ușor prin metodele clinice: anamneza și examen obiectiv, acestea fiind urmate de examinările imagistice și de laborator!

Anamneza: poate aduce informații despre antecedentele pacientului care pot evolua cu afectarea secundară a pleurei: traumatisme (urmate de pneumotorace traumatic), tumori pulmonare sau extrapulmonare (pot fi urmate de afectarea directă a pleurei în tumori pulmonare juxtapleurale sau afectarea metastatica a pleurei, ambele urmate de pleurezii maligne), tromboza venoasă profundă (poate fi urmată de trombembolism pulmonar -TEP- cu pleurezie secundară), consum de toxice sau medicamente, contact cu cazuri de TB la copii și adolescenți (pleurezie în TB primară), pneumotorace complicând o TB pulmonară, etc.

Debutul bolii poate avea oarecare relevanță; un debut acut orientând spre o patologie mai degrabă infecțioasă, sau traumatică, iar un debut insidios spre una neoplazică, imună etc. Acest lucru nu trebuie absolutizat, existând numeroase exemple care se abat de la acest tipar.

Pe baze clinice, sidromul pleural se prezintă sub mai multe forme: *sindromul pleuritic* (*pleurita*), *sindromul pleural lichidian* (*revărsatul pleural*), *pneumotoracele* și *fibrotoracele.*

Pleurita, numită de unii autori *„pleurezia uscată"* reprezintă inflamația pleurei. Poate fi însoțită de edem, congestie, depunere de fibrină. Nu este prezent lichidul pleural, însă reprezintă, de cele mai multe ori, faza premergătoare acumulării acestuia.

Mai rar, pleurita este determinată de anumite virusuri, de obicei Coksackie grup B (boala Bornholm sau „pleurita primitivă").

Pleurita poate însoți și anumite pneumonii sau alte procese de la nivelul parenchimului pulmonar, de ex. tumori, abces pulmonar, tuberculoza pulmonară (TB), infarct pulmonar , bronșiectazii suprainfectate, sau chiar bronșită cronică în acutizare (așa numita „pleurită secundară").

Simptomatologie: cel mai evident simptom este durerea toracică. Aceasta diferă în intensitate, de la usoară jenă, la junghi toracic, cu caracter intens, acut, lanciant (ca întepătura de cuțit sau lance), este bine localizată și accentuată de inspir, de mișcare sau de tuse. Durerea se datorează inervației bogate a pleurei parietale de către nervii intercostali. Dacă procesul patologic afectează pleura diafragmatică, durerea poate iradia în umăr întrucât aceasta este inervată de nervul frenic [1].

Pacientul adoptă, de obicei, poziție antialgică, în decubit contro-lateral pleurei afectate.

Durerea se calmează, de obicei brusc, odată cu acumularea lichidului pleural între foițele pleurale, care, astfel nu se mai freacă între ele în inspir și nu mai determină durere.

Alte simptome care pot fi prezente: dispnee, febră, transpirații, tuse, de obicei seacă.

La ***examenul obiectiv al aparatului respirator*** se decelează:

- *inspecția*: asincronism respirator, atitudine antialgică
- *palparea*: frecatură pleurală- este de fapt senzația caracteristică, de „frecare" între două foițe rugoase,
- *percuția*: sonoritate pulmonară
- *auscultația*: frecatură pleurală, zgomotul caracteristic, de „frecare" între cele două foițe pleurale rugoase, inflamate.

Revărsatul pleural sau *colecția pleurală* (sau *epanșamentul pleural*), o numim astfel până în momentul în care, pe baza analizei lichidului pleural, putem face diferențierea între „exudat" (*pleurezie*) sau „transsudat" (*hidrotorace*). (Este incorect să numim „pleurezie" orice colecție pleurală!) Poate fi uni sau bilaterală, iar cantitatea de lichid acumulată diferă de la câțiva zeci de mililitri la câtiva litri!

Tot în categoria „colecțiilor pleurale" intră *„hemotoracele"*, *„piotoracele"*, *„chilotoracele"*. Diferențierea dintre acestea nu se poate face prin examen clinic, obiectiv, sau chiar radiologic (decât poate din unele

date anamnestice cum ar fi prezența unui traumatism sau intervenție chirurgicală în APP recente), de aceea, ele intră toate în categoria *sindromului pleural lichidian*. Diferențirea dintre ele, foarte importantă de altfel, se va face doar pe baza analizei lichidului pleural, în acest scop puncția pleurală fiind obligatorie!

Simptomatologie: O cantitate de lichid de sub 300 ml, deseori, nu determină simptome.

Durerea toracică, poate fi prezentă, sau nu, în orice caz, mult mai puțin intensă decât în pleurită. Se ameliorează pe masură ce se acumulează lichidul pleural. Spre deosebire de pleureziile marii cavități, pleureziile închistate pot da dureri, uneori chiar violente, localizate pe traiectul lichidului pleural închistat: pleurezia diafragmatică poate da dureri violente sau sensibilitate la presiune în punctele frenice: supraclavicular, parasternal, epigastric etc.). Pleureziile închistate intrascizural pot da dureri „în eșarfă", pe traiectul scizurii afectate [5].

Tusea, de obicei seacă, este destul de frecventă, dar nu obligatorie. Se datorează iritării receptorilor de la nivelul pleurei viscerale și variază de la ocazională la foarte persistentă, supărătoare.

Dispneea este direct proportională cu cantitatea de lichid acumulată intrapleural, întotdeauna mai intensă dacă colecția pleurală este bilaterală. Dispneea este mai degrabă atribuită ineficienței contractile a mușchilor respiratori (torace destins, diafragm coborât) decât altor mecanisme [4].

Febra, inconstant este prezentă, mai ales în etiologia infecțioasă.

Frisoane, astenie, modificarea stării generale, pierdere ponderală, inapetență sau alte simptome și semne pot fi prezente în funcție de boala de bază care a determinat apariția colecției pleurale

Examenul obiectiv general:

O cantitate mare de lichid pleural va face pacientul să adopte o poziție antidispneizantă, pe partea homolaterală acumulării lichidiene, astfel încat plămânul sănătos să fie necomprimat și să respire compensator.

La ***examenul obiectiv al aparatului respirator*** se decelează:

- *inspecția*: asincronism respirator, asimetria toracelui, în colecțiile masive, unilaterale, hemitoracele bolnav poate fi bombat, prin distanțarea coastelor, amplitudinea mișcărilor respiratorii diminuată sau chiar abolită unilateral, contractura mușchilor paravertebrali poate fi prezentă.

Există, totuși, o situație în care hemitoracele poate fi și micșorat, cu diminuarea spațiilor intercostale: atunci când lichidul pleural însoțește o atelectazie pulmonară, deoarece diminuarea în volum a plămânului este mai mare decât volumul lichidian acumulat intrapleural.

Corespunzător acestor situații, dacă spațiile intercostale sunt bombate, ceea ce denotă o presiune intrapleurală marită, o puncție evacuatorie va aduce beneficiu întrucât va scădea presiunea intrapleurală. Dacă, însă, spațiile intercostale sunt retractate, ceea ce denotă presiune pleurală negativă, puncția evacuatorie nu va aduce un beneficiu real (există chiar un risc de edem „ex vacum") [1], întrucât lichidul pleural doar „umple spațiul" intratoracic determinat de către pierderea de volum pulmonar prin atelectazie.

Puncția în scop diagnostic este, însa, necesară și în această situație (se aspiră o cantitate limitată de lichid pleural care se trimite la laborator, pentru analiză)!

- *palparea*: freamăt pectoral diminuat până la abolit
- *percuția*: matitate lemnoasă, pe toată regiunea toracelui ocupată de lichid. Astfel, această metodă este foarte utilă în pregatirea puncției pleurale, pentru delimitarea limitei superioare a lichidului pleural (linia bordantă axilară, sau linia Damoisseau Ellis). Atunci când lichidul pleural este acumulat în marea cavitate pleurală, matitatea se modifică în funcție de poziția pacientului fiind întotdeauna declivă, întrucât și lichidul pleural este liber în marea cavitate.

Când, însă, lichidul pleural este închistat într-o anumită regiune a pleurei sau intrascizural, zona de matitate este fixă și se percută doar într-o zonă limitată, corespunzatoare acumulării lichidului, uneori „suspendată" între două zone de sonoritate pulmonară normale. În această condiție, puncția pleurală este mult mai dificilă și se recomandă efectuarea ei, eventual, sub ghidaj echografic.

- *auscultația*: întotdeauna murmurul vezicular (MV) diminuat sau chiar abolit (silențiu respirator).

Practic, acumularea lichidiană este cel mai frecvent „motiv" al abolirii MV în patologia plămânului!

Suprajacent, deseori se decelează frecatură pleurală, întrucât foiţele pleurale, inflamate, „se freacă" una de alta, ca în pleurită, determinând zgomotul caracteristic, uneori însoţit de durere doar la acel nivel.

Pneumotoracele (PNO) (sau pneumotorax-PNX), reprezintă acumularea aerului în cavitatea pleurală.

Aerul se poziţionează în partea superioară a hemitoracelui. Cu excepţia pneumotoracelui sub presiune, plămânul îşi pastrează forma sa, dar, odată cu pătrunderea aerului, presiunea pleurală devinde tot „mai puţin negativă", chiar se egalizează sau depaşeşte presiunea atmosferică, (în breşele mari), mediastinul se deplaseaza către partea contralaterală, unde, însă, se pastrează presiunea negativă [6].

Poate fi *uni* sau *bilateral*, *parţial* sau *total*, iar plămânul este colabat, parţial sau total, în hilul pulmonar. Acest lucru se datorează pierderii presiunii negative dintre cele două pleure.

Creşterea excesivă a presiunii intrapleurale, când presiunea atmosferică este depasită, se realizează *PNO compresiv* sau *„sub tensiune"*, ceea ce reprezintă o urgenţă!

Este clasificat ca *spontan* sau *traumatic*.

Cel spontan poate fi *primitiv* (fără o cauză aparentă) sau *secundar* unei patologii subjacente (TB, neoplazie, bule de emfizem sparte în pleură, etc.).

Cel „traumatic" este secundar de obicei unui *traumatism* sau unei *iatrogenii*: puncţie pleurală, intervenţie chirurgicală toracică, etc.

PNO terapeutic (mai rar folosit astăzi: se introducea aer în cavitatea pleurală, pentru a colaba, de exemplu, o cavernă tuberculoasă)

PNO recurent – forma de PNO spontan care evoluează în 2 sau mai multe episoade, la anumiţi pacienţi care prezintă „predispoziţie" pentru această patologie.

De asemenea, se poate însoţi de lichid pleural (*hidropneumotoracele*), de sânge (*hemopneumotoracele*) sau de colecţie pleurală purulentă (*piopneumotoracele*). Aerul, fiind mai uşor, se situează întotdeauna deasupra colecţiei pleurale şi îşi modifică poziţia în funcţie de poziţia pacientului.

Epidemiologie – PNO spontan primitiv este de 6 ori mai frecvent la barbaţi decât la femei, cu o incidenţă maximă la 20-30 de ani. Barbaţii longilini sunt cei mai expuşi. PNO spontan secundar este doar de 3 ori mai frecvent la barbaţi, cu o maximă incidenţa la 60-65 ani [3].

Simptomatologie: În funcţie de cantitatea de aer patrunsă între pleure, manifestările PNO pot varia de la asimptomatic până la instabilitate hemodinamică.

Atunci când se instalează brusc, (situaţie frecventă), este prezent junghiul toracic ipsilateral, violent, care iradiază cervical şi chiar la nivelul braţelor. Este însoţit de dispnee cu debut brusc, tuse seacă, anxietate.

Examenul obiectiv general:

Pneumotoracele sub tensiune poate fi însoţit de distensia jugularelor, deviaţia traheei, cianoză, instabilitate hemodinamică (hipotensiune, tahicardie, puls paradoxal). În cazuri extreme: detresă respiratorie, şoc.

La ***examenul obiectiv al aparatului respirator*** se decelează:

- *inspecţia*: asincronism respirator, cu reducerea expansiunii toracice pe partea afectată, bombarea hemitoracelui afectat, lărgirea spaţiilor intercostale, atunci când aerul este în cantitate mare.
- *palparea*: freamăt pectoral diminuat sau chiar abolit.
- *percuţia*: hipersonoritate cu forma sa extremă: timpanismul sau chiar „zgomot de oală spartă" în caz de comunicare cu bronşia. Matitatea cardiacă şi hepatică pot fi diminuate.
- *auscultaţia*: MV diminuat sau abolit, (silenţiu respirator), suflu amforic.

Fibrotoracele sau **pahipleurita**, reprezintă îngroşarea şi simfizarea foiţelor pleurale, ca urmare a „vindecării cu defect" a unor procese inflamatorii ale pleurei, cum ar fi empieme nedrenate, dar şi pleurezii, (mai ales de etiologie TB).

Anamneza poate decela, în APP, diferite boli care ar fi putut evolua spre fibrotorace.

Simptomatologie: deseori asimptomatică, dar poate fi prezentă tusea seacă, dispnee de grade variate, inconstant dureri toracice. Există si cazuri în care impactul asupra mecanicii respiratorii este mare,

motiv pentru care necesită intervenție chirurgicală de decompresiune a plămânului afectat.

Examenul obiectiv al aparatului respirator:

- *inspecția*: asincronism respirator, prin scăderea amplitudinii mișcărilor respiratorii, retracția și micșorarea volumului hemitoracelui afectat, prin pensarea spațiilor intercostale (apropierea coastelor)
- *palparea*: posibil frecatură pleurală, freamăt pectoral diminuat
- *percuția*: de obicei submatitate
- *auscultația*: MV diminuat, posibil frecatură pleurală.

După încadrarea, pe baza anamnezei și a examenului clinic, într-unul dintre aceste forme de sindrom pleural, este necesară confirmarea sa, apoi stabilirea etiologiei.

Confirmarea sindroamelor pleurale se face prin metode paraclinice.

Radiografia (sau radioscopia, dar care este tot mai rar folosită astazi) este primul gest care, tradițional, ar trebui făcut în momentul în care avem o suspiciune de sindrom pleural, pentru confirmarea acestuia.

Totuși, în urgentă, poate fi mai la îndemână un examen echografic care să confirme diagnosticul de sindrom pleural și chiar să ne dea unele indicii în ceea ce privește etiologia sa.

Diagnosticul radiologic

Pleurita – nu poate fi evindențiată radiologic, prin examen computer tomografic (CT) sau prin echografie. Eventual, radioscopic, se poate evidenția o reducere a mobilității diafragmului de partea afectata [5].

Totuși, aceste investigații sunt necesare pentru evidențirea bolii subjacente, având în vedere că pleurita este, de cele mai multe ori, secundară unei patologii pulmonare (pneumonie, tumoră, TEP etc.), patologie care poate fi evidențiată prin investigații radiologice.

Colecția pleurală

Examenul radiologic este deosebit de valoros în investigarea colecțiilor pleurale și a patologiei pulmonare care le poate sau nu însoți, de aceea este obligatoriu în această etapă.

Radiografia – pulmonară se efectuează, de obicei, din două poziții standard: postero-anterioară și de profil, de obicei din partea afectată, în vederea aprecierii localizării colecției pleurale.

După lectura acestora, pot fi necesare și alte expuneri: oblice, decubit dorsal sau lateral, lordoză. Acestea sunt necesare mai ales în precizarea localizării colecțiilor închistate, fie în marea cavitate, fie intrascizural. Lichidul pleural determină pe radiografie opacitati, de obicei bine delimitate.

Radiografiile în decubit pot preciza faptul că lichidul este liber în marea cavitate (caz în care își modifică poziția în decubit, în raport cu gravitația) sau nu este liber, adică este închistat între foițele pleurale, (caz în care nu își modifică poziția). O altă poziție folosită mult în trecut era poziția Trendelenburg când lichidul poate curge dinspre diafragm spre apexul pulmonar [6].

Deci, lichidul pleural poate fi liber în marea cavitate pleurală (când se acumulează în partea inferioară a hemitoracelui), sau poate fi închistat între foițele pleurale, latero-toracic, ori poate fi închistat intrascizural. Toate aceste situații determină, pe radiografie, opacități mai mult sau mai puțin caracteristice (fig. 25.1-25.7).

Revărsatele pleurale ***minime*** se traduc prin opacifierea sinusului costo-diafragamatic. Este necesar un volum de 100-200 ml lichid pentru ca acest semn să fie prezent. Sinusul costo-diafragmatic liber pe radiografia din profil exclude, practic, diagnosticul de colecție pleurală.

De asemenea, poate fi prezentă o discretă ascensiune diafragmatică ce poate trece usor neobservată. Diagnosticul poate fi evident în poziție de decubit ipsilateral asociat, eventual, cu expir forțat. O altă metodă de vizualizare radiologică a acestor colecții mici este crearea unui pneumoperitoneu, întrucât detașează diafragmul de formațiunile opace subdiafragmatice, astfel încât se evidențiază o bandă opacă, curbă, de grosimea lichidului, supradiafragmatic (nu se mai prea practică astăzi).

Pe masură ce se acumulează lichid, se delimitează tot mai bine opacitatea ce umple sinusul costo-diafragmatic posterior, cu delimitare concavă superointern, mobilă cu respirația (mobilitatea poate fi evidentiată doar la radioscopie, însă toate celelalte caracteristici sunt evidente și pe radiografie). Uneori,

însă, lichidul „urcă" pe partea laterală a plămânului, „în manta" ca o lamelă a cărei grosime crește în expir forțat [5].

Colecțiile de ***volum mediu*** opacifică baza hemitoracelui și șterg conturul diafragmului. Limita superioară a opacității, clasic, este descrisă ca „o linie bordantă claviculară", adică o linie oblică, curbă, cu concavitatea în sus și spre medial. La incidența din profil, limita este tot sub forma curbă, oblică cu concavitatea în sus și spre anterior (fig. 25.1). Există, însă, și posibilitatea ca limita superioară a opacității lichidiene să nu fie atât de netă, ci mai fluu delimitată.

Cantități mici din lichid pot pătrunde în piciorul scizurilor interlobare (oblice, orizontală), și acest lucru poate fi vizibil pe radiografie.

În decubit dorsal sau lateral, pe partea cu colecția, aceasta se etalează pe zonele declive ale toracelui. Dacă acest lucru nu se întamplă în decubit, se pune în discuție fie prezența simfizelor și a pleureziei închistate, fie un diagnostic diferențial al opacității pulmonare.

În decubit, însă, (situație frecventă pentru pacienții gravi care nu pot sta în ortostatism în timpul radiografiei, și nu prea pot nici executa inspir sau expir forțat), elementele de semiologie radiologică din ortostatism nu prea mai sunt valabile. Este mult mai dificil de pus un diagnostic de pleurezie medie sau mică, în decubit, pe o radiografie toracică (dacă pacientul este greu mobilizabil, aceasta se efectuează doar în decubit dorsal și nu mai putem avea incidența din profil). În această situație, imaginea lichidiană poate fi confundată cu cea de condensare parenchimatoasă, de exemplu cu o pneumonie.

Elementele de diferențiere semiologică ale acestor două entități sunt: în acumulări lichidiene-elementele vasculare rămân vizibile, densitatea opacității lichidiene este omogenă, dar limitele ei nu sunt nete în decubit, cupola diafragmatică este prost delimitată, bronhograma aerică (caracteristică pneumoniilor) este absentă în opacități lichidiene [1].

Atunci când lichidul este în cantitate mică sau medie, (de cele mai multe ori pleurezii serofibrinoase, de etiologie tuberculoasă, în care pleurele „se lipesc" în anumite zone datorită fibrinei), acesta poate fi închistat între foițele pleurale, latero-toracic

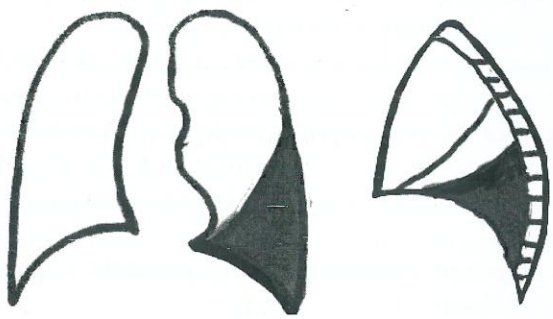


Fig.25.1. Colecție pleurală liberă în marea cavitate stângă

(fig. 25.2), paramediastinal, intrascizural (fig. 25.3, 25.4, 25.5), apical (fig. 25.6) sau supradiafragmatic (fig. 25.7). Examenul radiologic relevă opacități latero-toracice sau pe traiectul scizurilor, de formă lenticulară sau rotundă, (fig. 25.2) care, însă, pot

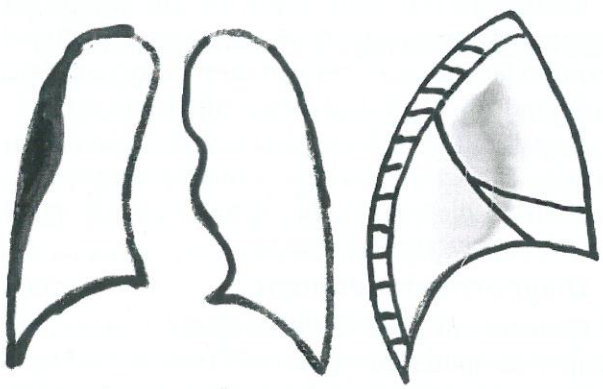


Fig.25.2. Colecție pleurală închistată în pleura latero-toracică dreaptă

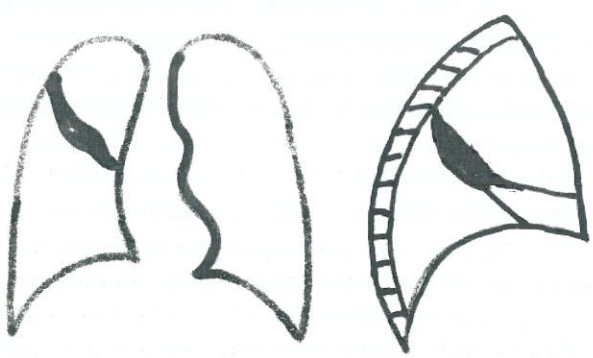


Fig.25.3. Colecție pleurală închistată în scizuria oblică dreaptă

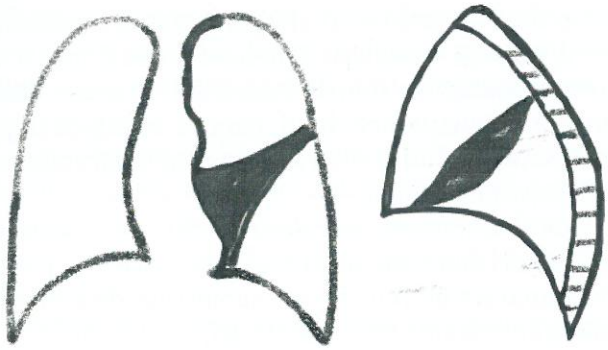


Fig.25.4. Colecție pleurală închistată în scizuria oblică stângă

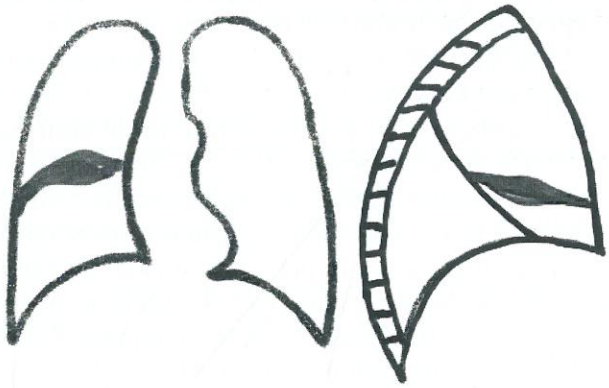


Fig.25.5. Colecție pleurală închistată în scizuria orizontală

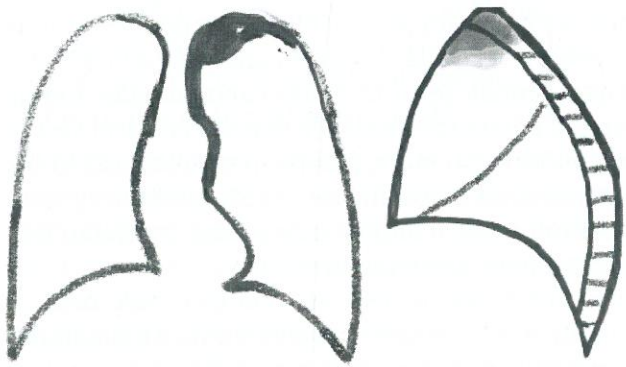


Fig.25.6. Colecție pleurală închistată în pleura apicală stângă

fi foarte dificil de încadrat, simulând opacitați tumorale sau de alte etiologii. De cele mai multe ori, sunt necesare investigații suplimentare în vederea tranșării diagnosticului (computer tomografie, echografie toracică).

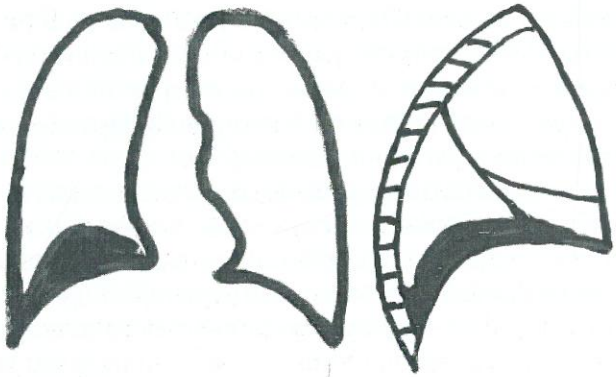


Fig.25.7. Colecție pleurală închistată în pleura diafragmatică dreaptă

Cantitățile lichidiene ***masive*** sunt ușor decelabile radiografic, ele opacifiază tot, sau aproape tot hemitoracele afectat. Acesta se observă mărit, cu îndepărtarea coastelor, împingerea mediastinului spre plămânul contralateral și aplatizarea hemidiafragmului (diagnostic diferențial cu atelectaziile masive, când hemotoracele este micșorat, iar mediastinul tracționat spre partea bolnavă).

Colecțiile pleurale de volum mare, și, de cele mai multe ori cele medii, nu necesită alte metode imagistice, puncția pleurală fiind următorul „gest", efectuat atât în scop diagnostic (analiza de laborator a lichidului pleural în vederea stabilirii etiologiei acestuia) cât și în scop terapeutic, evacuator, pentru ameliorarea dispneei (mai ales în acumulările lichidiene masive).

Pentru colecțiile lichidiene mici, și uneori cele medii, dar și pentru colecțiile închistate, sunt necesare deseori metode imagistice suplimentare cum sunt : tomografia computerizată a toracelui (de cele mai multe ori nu necesită și substantă de contrast) și/ sau echografia toracică.

Echografia este foarte utilă și, de multe ori, chiar mai accesibilă decât radiografia toracică. Ea precizează caracterul lichidian al matității detectate clinic sau opacității detectate radiologic.

Echografia pleurală pune în evidență cantitățile lichidiene mici, (pentru care radiologia nu a dat un diagnostic sigur sau care nu sunt decelabile radiologic) și ajută la ghidarea punctiei pleurale efectuate cel puțin în scop diagnostic (o colecție lichidiană

mică nu ar necesita atât evacuare prin puncție, întrucât impactul său asupra funcției respiratorii este mic, însă este imperios necesar să obținem o cantitate chiar redusă de lichid pleural în vederea analizei de laborator a acestuia).

Evidențiază, deci, zonele de contact cu peretele toracic, unde se poate realiza puncția. În colecțiile mici sau închistate, puncția pleurală ar trebui realizată imediat după efectuarea acestui „reperaj echografic", întrucât, odată cu schimbarea poziției bolnavului, rapoartele epanșamentului pleural, chiar închistat la peretele toracic, se pot modifica, și nu se mai obține lichid pleural prin puncție („puncție albă") [1].

Computer tomografia (CT) toracică este necesară în vederea diagnosticului de „colecție pleurală" în cantitățile lichidiene mici, și uneori medii, în lichidele închistate, (diagnostic diferențial), dar și în decelarea unor situații care au dus la acumularea lichidului pleural, situație care nu este mereu evidentă doar prin radiografie: tumori pulmonare sau mediastinale, atelectazii subjacente lichidului pleural, tuberculoza pulmonară, pneumonii, embolie pulmonară, traumatisme etc.

De cele mai multe ori, caracterul lichidului pleural nu poate fi precizat, însă există câteva situații în care acesta poate fi evocat, de exemplu: hemotoracele, pe lângă un aspect de densitate relativ mare, este deseori însoțit de coaste fracturate ca urmare a unui traumatism, vizibile, și ele, pe CT. Foarte rar, în hemotorace, ca urmare a leziunii vasculare, substanța de contrast poate difuza în lichidul pleural, ceea ce este vizibil CT. În cazul exudatelor, pleurele, fiind sediul unui proces inflamator, densitatea lor crește la injectarea substanței de contrast și ele pot fi mult mai bine evidențiate, mai ales la CT de înaltă rezoluție, determinând un aspect de „sandwich" (split pleura sign) caracteristic colecțiilor exudative [1].

Deoarece prezența colecției pleurale, mai ales în cantitate mare, nu permite vizualizarea parenchimului pulmonar, se recomandă evacuarea acesteia înainte de efectuarea tomografiei computerizate.

CT este necesară și pentru evaluarea plasării tuburilor de dren în empieme sau cateterelor în pleureziile închistate [1].

Radioscopia se folosește tot mai puțin astazi, însă rămâne metoda cea mai bună pentru a examina „mișcarea" organelor : diafragme, coaste, mediastin, cord, pulsații vasculare. Bolnavul poate fi plasat în diferite poziții în timpul examinării și astfel vizualizată și poziția lichidului, care se modifică după gravitație, făcând posibil diagnosticul diferențial cu o formațiune solidă.

Radioscopia are, însă, dezavantajul de a iradia de zeci de ori mai mult decât radiografia, de a nu putea fi comparată în timp, de a fi subiectivă, de a pierde unele detalii ale leziunilor etc. [6].

Alte metode radiologice care au fost utilizate în diagnosticul colecțiilor pleurale (înainte de epoca echografiei și a computer tomografiei) sunt: ***digrafia*** (expunerea pe același cliseu a toracelui în inspir și expir cu ajutorul unei grile vericale), ***tomodensitometria***, ***bronhografia*** (administrarea intrabronșică, prin bronhoscopie, a unei substanțe de contrast, pentru a decela apoi, radiologic, prezența unei eventuale fistule, atunci când substanța de contrast difuzează în lichidul pleural), ***pneumoperitoneul*** (introducerea de aer în peritoneu, urmat de radiografii în diverse poziții pentru a se decela aerul care pătrunde între diafgragm și pleură, evidențiind astfel colecția pleurală mult mai bine) [6].

Pneumotoracele (PNO)

Radiografia – evidentiază aerul din torace, sub formă de hipertransparență situată în partea superioară a hemitoracelui, în funcție de poziție: la apex în poziție verticală; în partea anterioară în decubit dorsal. Inițial, aerul urmează conturul plămânului, care își păstrează forma. Pe masură ce aerul se află în cantitate mai mare, plămânul se colabează în hil, determinând o imagine de opacitate hilară, iar mediastinul poate fi împins spre partea contralaterală în pneumotoracele sub presiune.

Pleura viscerală este vizibilă ca o linie netă ce delimitează transparența caracteristică plămânului de o bandă de hipertransparență fără desen vascular, vizibilă între apexul plămânului și cutia toracică (primele coaste).

Dacă pneumotoracele este foarte „mic", aerul poate fi mai bine evidențiat pe radiografia în expir forțat.

În caz de bride pleurale, (patologii pleurale preexistente, PNO terapeutic), imaginea radiologică poate fi atipică, simulând bule de emfizem. Diagnosticul

diferențial poate fi dificil. Evidențierea unui oarecare desen vascular, (ceea ce denotă parenchimul aflat în spatele bulei de emfizem), pledează pentru emfizem [1].

Este important să analizăm și patologia asociată, (de cele mai multe ori cauza PNO), însă deseori aceasta poate fi decelată doar după drenajul aerului din cutia toracică, când este necesară repetarea radiografiei.

Echografia nu ne ajută în mod special în evaluarea pneumotoracelui.

Computer tomografia (CT) toracică reușește să investigheze mai în detaliu nu numai aerul din cavitatea pleurală, (și să stabilească, astfel, diagnosticul de certitudine al PNO), dar și patologia pleuro-pulmonară subjacentă.

Fibrotoracele sau pahipleurita

Radiografia – evidențiază opacități de intensitate relativ crescută, situate la nivelul pleurei, ce pot fi însoțite sau nu de alte modificări sechelare ale parenchimului pulmonar.

Localizarea apicală este cea mai frecventă, și sugerează o pahipleurită secundară unei infecții TB în APP.

Computer tomografia (CT) relevă detalii despre sechelele pleurale, dar și despre cele pulmonare pe care le pot însoți.

Echografia – poate pune în evidență îngroșările pleurale. Se impune diagnosticul diferențial cu tumori ale pleurei, cum ar fi mezoteliomul.

Etiologia colecțiilor pleurale

După încadrarea într-unul dintre tipurile de sindroame pleurale, este necesară stabilirea *diagnosticului etiologic*. Dacă pentru pleurită, pneumotorace sau sechele pleurale acest pas este mai simplu, în colecțiile pleurale este obligatorie efectuarea *punctiei și analiza lichidului pleural.*

În paralel, se va face evident, în toate cazurile, și *analiza sângelui.*

Tehnica punctiei pleurale și analiza lichidului pleural este tratată în alt capitol.

Dacă, în urma analizei lichidului pleural, nu se poate stabili diagnosticul cert, sau, cel puțin, de mare probabilitate, se impune efectuarea *biopsiei pleurale*, fie *„oarbă"* cu un ac special, (cu randament foarte bun în tuberculoză, și randament satisfăcător în neoplazii, dar fără un randament acceptabil în alte patologii), fie prin *toracoscopie.* Toracoscopia reprezintă pătrunderea între foițele pleurale, printre coaste, cu un tub cu fibre optice care vizualizează cavitatea pleurală și permite recoltarea de biopsii din pleure, dar și recoltare de lichid pleural. Este metoda preferată astazi, dar este, de obicei, atributul chirurgilor toracici, fiind o metodă invazivă. (În unele țari este efectuată de pneumologi).

În urma analizei lichidului pleural, este importantă încadrarea acestuia în: transsudat, exudat, hemotorace, chilotorace, empiem. Atunci când rezultatul este un exudat, colecția pleurală se poate numi *„pleurezie"*.

Transsudatele sunt consecința unui dezechilibru al presiunilor hidrostatice sau coloid-osmotice la nivelul pleurei și al spațiului pleural. Permeabilitatea mezoteliului pleural și a endoteliului capilar nu este modificată. Macroscopic si microscopic, pleura este, în general, normală.

Exudatele (pleureziile) sunt, însă, consecința afectării atât a pleurei cât și a parenchimului pulmonar, a unei afecțiuni pleurale sau a unei boli generale care afectează și pleura. Pleura este inflamată sau chiar infectată, poate fi infarctizată, malignizată etc., însă întotdeauna, în pleurezii, permeabilitatea pleurei este crescută [4].

Hemotoracele, chilotoracele și empiemul sunt, întotdeauna, „exudate".

Pleurezia tuberculoasă

Atunci când rezultatul examenului lichidului pleural este un exudat, trei patologii importante ar trebui avute în vedere în primul rând: pleurezia tuberculoasă, parapneumonică și pleurezia neoplazică.

În urmă cu cațiva ani, pleurezia TB și paraneoplazică reprezentau, practic, 90% dintre pleurezii [1]. În țările cu incidență crescută a tuberculozei, cum este și România, etiologia TB a pleureziei era pe primul loc, spre deosebire de țările cu incidență scăzută în care etiologia neoplazică este cea mai frecventă. Totuși, această statistică poate fi o capcană, întrucât etichetarea ca „TB" a oricarei pleurezii numai pentru că provine dintr-o regiune cu incidență mare a tuberculozei este o greșeală (care încă „se

practică")! Nivelul endemiei TB este diferit de la o regiune la alta a țării, și asta influențează frecvența pleureziei TB [4].

Etiopatogenie. Pleurezia TB se datorează acumulării de lichid între foițele pleurale ca rezultat al localizării leziunilor specific TB la nivelul pleurelor. Este considerată o reacție de hipersensibilitate specifică a pleurei declanșată de penetrația bacililor TB în țesutul pleural, fie prin diseminare hematogenă, fie prin limfatice, fie prin contiguitate de la nivelul unor leziuni mici pulmonare sau chiar prin deversarea în spațiul pleural a unor focare cazeoase. Studii mai vechi și mai noi dovedesc că simpla prezență a bacililor TB în spațiul pleural nu poate determina pleurezie decât dacă la nivelul pleurei s-a instalat hipersensibilitatea [4].

Este cea mai frecventă localizare pe mucoase a tuberculozei. Raportul pe sexe este de aprox. 2:1 în favoarea sexului masculin. Este cel mai frecvent întâlnită la adultul tânăr, apoi incidența scade mult cu vârsta. Trebuie considerată în special ca o manifestare a tuberculozei „adultului" (deci TB secundară), însă, atunci când apare la adolescent, poate constitui și „revelația unei primoinfecții" (20% dintre cazuri) [7].

În această situație (TB primară), deseori, diseminarea hematogenă nu se limitează doar la pleură, ci afectează și alte organe, cum ar fi ficatul unde, prin biopsie, pot fi evidențiați tuberculi submiliari. De asemenea, o dovadă a diseminării hematogene o constituie faptul că, deseori, pot fi puși în evidentă, la cei cu APP de pleurezie TB, noduli pulmonari apicali, sau pot dezvolta în aprox. 2-5 ani (într-o proporție mult mai mare decât populația generală) TB pulmonară sau extrapulmonară, atunci când pleurezia nu este tratată corect.

În pleurezia TB secundară, (sau terțiară în clasificarea Ranke), pleura este afectată prin contiguitate sau pe cale limfatică, de la leziunile TB cazeoase ale plămânului, în condițiile unui salt al alergiei specifice [5].

Morfopatologie

Elementul morfopatologic specific este *foliculul tuberculos*, însoțit de o reacție inflamatorie pleurală importantă [4].

Având în vedere că marea majoritate a pleureziilor TB sunt formate prin diseminarea hematogenă a bacililor, ***macroscopic***, (bine vizibil prin toracoscopie) pleura este acoperită uniform cu granulații mici, albicioase sau gălbui, (de tip miliar) în special la nivelul celei viscerale și în șantul costo-vertebral. Reacțiile importante inflamatorii, congestive, sunt de obicei prezente, și, în timp, se formează depozite fibrinoase importante, uneori hemoragice. Prin depunerea fibrinei și descuamarea mezoteliului pleural se formează pseudomembrane care, ulterior, se vor transforma fibros. Acestea vor forma bride între foițele pleurale, fiind mai bogate în sinusurile pleurei.

Plămânul juxtapleural prezintă, în funcție de volumul lichidului pleural, grade diferite de atelectazie prin compresie. Pot fi puse sau nu în evidență, la nivel parenchimatos, leziuni TB specifice, active.

Microscopic, pleurele sunt denudate pe suprafețe întinse, prin distrugerea stratului mezotelial. Stratul conjunctivo-vascular submezotelial este hiperemiat și acoperit cu fibrină. În corion se află țesut de granulație și formațiuni giganto-foliculare, în general necazeificate [4].

Lichidul pleural are caracter de exudat, serofibrinos, uneori hemoragic. În general, dacă tratamentul este corect, resorbția lichidului pleural poate fi completă și vindecarea cu *restitutio ad integrum*.

Dacă nu se intervine terapeutic, însă, ori tratamentul antituberculos este incomplet, pleurezia TB se poate vindeca și singură, însă deseori cu sechele. Pseudomembranele se vor transforma în formațiuni conjunctive, fibroase, la câteva săptămâni de evoluție, determinând bride, aderențe, simfize între pleure, îngroșarea, uneori foarte importantă a foițelor pleurale (pahipleurită), și chiar fibrotoracele postpleuretic. Aceste sechele se pot calcifica determinând plăci sau depozite calcare pleurale, bine evidențiabile radiologic.

Sechelele pot avea consecințe asupra staticii și funcției pulmonare determinând fibroze pulmonare și bronșiectazii de tracțiune.

Aspectele clinice sunt variabile în funcție de vârstă și de extinderea bolii, de prezența sau absența și a TB pulmonare.

Debutul pleureziei este de obicei acut (70% din cazuri), dar poate fi și insidios [4] Această situație este mai frecventă la vârstnici.

Debutul lent, progresiv, poate fi, însă întâlnit la copii, atunci când pleurezia este o manifestare a TB primare [6].

Totuși „debutul acut" poate fi precedat sau nu de o perioadă de astenie, subfebrilități, fatigabilitate, inapetență, scadere ponderală, tuse seacă, simptome care, clasic, sunt numite: „sindrom de impregnare bacilară" [7].

Oricare ar fi debutul, junghiul toracic este simptomul caracteristic. El este localizat la nivelul hemitoracelui afectat, tinde să diminueze pe masură ce se acumulează lichid între pleure și are toate caracteristicile durerii pleurale: intensitatea sa se modifică cu poziția, este accentuat de tuse și de respirația profundă. Pacienții adoptă deseori o poziție antialgică, pe partea controlaterală inițial (apoi, după câteva zile, poziția se schimbă în cea antidispneizantă, pe partea homolaterală, după ce se acumulează lichidul pleural).

Dispneea se accentuează progresiv, prin acumularea lichidului.

Tusea este, deseori, uscată. Expectorația poate fi prezentă, în general dacă pleurezia este însoțită de leziuni TB pulmonare.

Febra întâlnită mai ales în debutul acut al bolii și poate dura până la 2-3 saptamani. Ea răspunde bine la tratamentul tuberculostatic, și reprezintă un argument etiologic.

Astenia, anorexia, scaderea ponderală pot însoți sau nu tabloul clinic.

Examenul obiectiv – relevă o stare generală posibil modificată.

Sindromul pleural lichidian este întotdeauna prezent (*matitate, abolirea vibrațiilor vocale și a murmurului vezicular* sau chiar *suflu pleuritic*).

Bombarea hemitoracelui bolnav poate fi prezentă doar în acumulări masive lichidiene. Mai des se observă mișcarea redusă, respiratorie, a hemitoracelui de partea afectată.

În faza premergătoare acumulării lichidiene, în faza de resorbție, sau la limita superioară a lichidului pleural se percepe *frecătura pleurală*. În faza premergatoare, frecătura pleurală este însoțită de durere intensă, însă durerea nu însoțește neapărat și frecătura pleurală din faza de resorbție a bolii [7].

Examenul paraclinic

Odată diagnosticul de sindrom pleural lichidian stabilit (clinic) este necesară validarea lui prin examene *radiologice, echografice*, eventual *CT*, așa cum a fost descris mai sus.

Ca o particularitate a pleureziei TB, aceasta este, de obicei, unilaterală.

De asemenea, în general, pleureziile datorate proceselor inflamatorii întinse sunt mai puțin mobile, (la radioscopie), și astfel se întâmplă și în pleureziile TB [7]. Coexistența unor leziuni pulmonare sugestive pentru TB crește șansa diagnosticului pozitiv de pleurezie specifică.

IDR la tuberculină – a fost considerată, în trecut, ca fiind intens pozitivă în pleurezia TB. În prezent, deseori, reacția s-a observant a fi medie sau slabă în primele două săptămâni de la debutul bolii (IDR cu 2 U PPD)! 10-30% dintre cazuri pot avea IDR negativă la tuberculină. Explicația constă în prezența în circulația sangvină, la acești pacienți, a limfocitelor T supresoare în exces, capabile să inhibe reacția cutanată la PPD.

Retestarea tuberculinică la acești pacienți (la 3-4 săptămâni), poate confirma etiologia TB în cazul pozitivării, sau o infirmă în cazul în care rămâne negativă [7].

Analiza lichidului pleural (obținut prin puncția pleurală) este esențială pentru stabilirea diagnosticului. Macroscopic, lichidul este sero-citrin (90% dintre cazuri) sau, mai rar, sero-hemoragic. Uneori, în evoluție, lichidul pleural devine purulent și tinde să se transforme în empiem TB (de obicei când există leziuni cazeoase, pulmonare care se deversează în cavitatea pleurală).

Examenul biochimic al lichidului pleural relevă, întotdeauna, *exudat*, cu toate caracteristicile sale. Astfel, proteinele totale au valoare peste 3 g/l, glicopleuria de obicei 0,4-0,9 g/l, dar aceasta are valoare doar orientativă; în orice caz, etiologia TB devine improbabilă dacă glicopleuria depașește 1 g/l, cu condiția ca puncția diagnostică să fie efectuată a jeun [4].

Adenozin desaminaza (ADA) susține diagnosticul de pleurezie TB pentru valori > 30UI/l având specificitate și sensibilitate mare pentru diagnostic, cu

toate că nu permite dignosticul diferențial cu pleurezia reumatoidă.

Examenul citologic al lichidului pleural relevă limfocite în procent mare, de obicei peste 80%. Această predominanță a limfocitelor nu este, însă, patognomonică pentru pleurezia TB, ea fiind prezentă în multe alte etiologii. Neutrofilia predominentă poate fi prezentă în fazele incipiente ale bolii, iar eozinofilia în cele de resorbție. Eozinofilia se întâlnește și după puncții repetate când, accidental, poate pătrunde aer în spațiul pleural. Celulele mezoteliale în cantitate mare pledează împotriva diagnosticului de pleurezie TB.

Examenul bacteriologic al lichidului pleural confirmă diagnosticul prin evidențierea bacililor acido-alcoolo-rezistenti (BAAR) în colorația Ziehl-Nielsen, (numit și „examen direct" sau „frotiu"), însă acest lucru se întâmplă foarte rar (5-10% din cazuri), în afara empiemelor și, de fapt, este deseori un semn că aceste lichide pleurale vor evolua spre empieme!

Un randament mult mai bun în diagnostic aduce însămânțarea în cultură pe mediu solid (Lowenstein Jensen) sau pe medii lichide cu punerea în evidență a bacilului Koch.

Biopsia pleurală „oarbă" are cel mai bun randament diagnostic, întrucât pune în evidență bacilul tuberculozei în peste 80% din cazuri (leziunile TB fiind diseminate pe suprafața pleurei, probabilitatea de a recolta țesut afectat este foarte mare și poate fi crescută prin recoltarea mai multor fragmente). Fragmentele biopsiate pot fi și cultivate pe mediile specifice pentru cultura BK, cu creșterea și mai mult a randamentului diagnostic [7].

Toracoscopia – întrucât vizualizează leziunile macroscopice ale pleurei și poate recolta biopsia la nivelul lor, practic randamentul diagnosticului se apropie de 100%.

Diagnosticul pozitiv al pleureziei TB se bazează pe confirmarea bacteriologică și histologică. Confirmarea bacteriologică depinde de performanța laboratorului, însă, oricum culturile chiar și pe mediul lichid pot dura până la câteva săptămâni, motiv pentru care se impune, desori, biopsirea pleurei fie „orb", fie prin toracoscopie.

Argumentele care ne orientează spre etiologia TB a unei pleurezii sunt: vârsta tânără, sub 35-40 de ani, lichid pleural sero-citrin, cu caracter de exudat și cu predominența limfocitară și ADA cu valoare crescută, IDR la tuberculină pozitivă sau care se pozitivează în săptămânile următoare, evoluția favorabilă sub tuberculostatice [7].

Atunci când nu există confirmare bacteriologică sau histologică a pleureziei TB, dar când sunt îndeplinite criteriile de probabilitate, se pune, totuși, în discuție diagnosticul diferențial între o pleurezie parapneumonică și una TB (de obicei, debutul fiind acut, cu febră/subfebră, în ambele). În aceste condiții, se preferă „proba terapeutică" cu antibiotic (dar nu un antibiotic activ și pe bacilul Koch, cum ar fi ciprofloxacina, ci un alt antibiotic cu spectru larg), câteva zile. De asemenea, condiția este să nu se administreze nici corticoterapie, nici antiinflamatoare, întrucât aceste medicamente pot influența, pentru perioade scurte, evoluția unei pleurezii și devine astfel incert rolul antibioticului.

Abia dacă nu răspunde la acest tratament antibiotic se pot administra tuberculostatice, în schema corespunzătoare Programului National antiTB în vigoare, dar numai după evaluarea în Comisia de Specialitate de evaluare a cazurilor TB din spital!

Evoluția naturală a TB poate fi favorabilă chiar în lipsa tratamentului, cu resorbția lichidului pleural, însă acest lucru este rarisim fără să lase sechele de tipul pahipleurită, simfize, calcificări pleurale, cu consecințe mai mari sau mai mici asupra funcției pulmonare (determinând sindrom restrictiv). Aceste sechele pot fi descoperite întâmplător, cu ocazia unui examen radiologic, deși pacientul poate să nege pleurezia în APP.

Totuși, chiar o pleurezie care a evoluat spre resorbție în lipsa tratamentului, sau cu un tratament incorect, este, cum spuneam mai sus, un factor de risc pentru dezvoltarea unei TB pulmonare într-un viitor mai mult sau mai puțin apropiat (de la câteva luni la câțiva ani), așa numitul „risc ftiziogen" (25-30% dintre acești pacienți).

În afara acestor cazuri, mai ales atunci când imunitatea pacientului nu este cea mai bună, o pleurezie TB netratată poate evolua spre empiem pleural TB cu consecințele sale.

Sub tratament tuberculostatic corect condus, prognosticul pleureziei TB este foarte bun. Deseori, încă din primele zile de tratament, evoluția este favorabilă și vindecarea cu restitutio ad integrum este posibilă, fără a fi, însă, exclusă vindecarea cu unele sechele.

Tratament. Prioritar este, evident, tratamentul etiologic, constând în *tuberculostatice*, administrate în schema Programului National anti TB în vigoare. Schema de tuberculostatice, în general, nu diferă foarte mult de schema TB pulmonare. Totuși, pleurezia TB solitară se consideră o formă de TB „mai puțin agresivă", motiv petru care se pot administra scheme mai simple. Astfel, conform Programului National acum în vigoare, se va administra „schema II" de tratament antituberculos astfel: hidrazida (H), rifampicina (R), piraziamida (Z), zilnic, 2 luni, (7/7), apoi hidrazida și rifampicina încă 4 luni, doar 3 zile pe săptămână (HR 3/7).

Dacă, însă, pleurezia este însoțită de determinări TB, (pulmonare sau în alte organe), se adaugă etambutolul (E) în primele două luni și astfel schema va fi: HRZE 7/7 timp de 2 luni, apoi HR 3/7, încă 4 luni.

Terapia *antiinflamatoare cortizonică*, se recomandă doar în cazurile cu diagnostic cert, evoluție prea lentă, cu persistența febrei și a stării generale alterate sau tendință la refacere a lichidului pleural chiar sub tratament tuberculostatic. Doza acceptată este de 30-40mg/zi prednison sau echivalent, cu descreșterea progresivă a dozelor, câte 5 mg la aprox. 5 zile, până la sistare, durata totală fiind de aprox. 3-4 saptămâni [7].

Mult timp s-a considerat corticoterapia că ar putea preveni dezvoltarea sechelelor pleurale, însă acest lucru nu s-a dovedit pe termen lung, astfel încât, având în vedere efectele sale secundare, ea nu mai este recomandată de rutină.

Tratamentul simptomatic – antialgice și antitusive se vor administra în funcție de prezența simptomelor și de cât de supărătoare sunt acestea.

Kinetoterapia respiratorie – este necesară în tratamentul pleureziilor, fiind foarte eficientă atunci când se aplică corect. Trebuie începută imediat ce procesul acut remite și are ca scop reeducarea musculaturii respiratorii, dar și pentru prevenirea sechelelor determinate de aderența pleurelor, în pleurezia TB tendința la aderență pleurală fiind foarte importantă. Este preferabilă colaborarea cu un kinetoterapeut sau medic specialist în medicină fizică și de reabilitare.

Pleurezii non TB

Pleurezia neoplazică – din punct de vedere al frecvenței, concurează pentru primul loc cu cea tuberculoasă, în funcție de endemia TB din acea zona geografică.

Mezoteliomul malign reprezintă *tumora pleurală primitivă*. Este destul de rară, nu există date certe despre incidență [8], dar se pare că atinge aproximativ 10% între pleureziile maligne. Expunerea la azbest, de obicei profesională, este dovedit a fi cel puțin unul dintre factorii etiologici. Totuși, deși rareori este recunoscută de către pacient, expunerea la azbest permanentă, prelungită, este posibilă întrucât multe materiale din contrucția locuințelor conțin azbest [4]. Din acest motiv, țările în care se folosește încă acest material de construcție au o incidență mai mare a acestei maladii [8]. Expunerea trebuie să fie foarte lungă pentru a produce boala (zeci de ani).

Alți factori implicați sunt expunerea la alte particule minerale, lână minerală, radiațiile ionizante de obicei în scop terapeutic, factori genetici (gena BRCA1- BAP-1), (ceea ce face recomandabilă testarea genetică la acești pacienți) [8].

Deși plăcile pleurale sunt prezente deseori la populațiile expuse la azbest, mai ales profesional, ele nu sunt obligatoriu asociate mezoteliomului [11].

Deși era considerată un cancer rar, cu rezultate slabe la nivel global, Societatea Respiratorie Europeană (ERS), Societatea Europeană a Chirurgilor Toracici (ESTS), Asociația Europeană pentru Chirurgie Cardio-Toracică (EACTS), Societatea Europeană de Radioterapie și Oncologie (ESTRO) a reunit experți pentru a actualiza ghidurile anterioare privind gestionarea mezoteliomului pleural malign după o revizuire sistematică a literaturii 2009-2018 [8].

Morfopatologic, de obicei pleurele sunt îngroșate inomogen, prezintă așa numitele „plăci plurale azbestozice" (vizibile radiologic), în evoluție producând încorsetarea și micșorarea plămânului și retracția hemitoracelui afectat. Invazia structurilor loco-regionale este comună, ca și metastazarea la

distanță. Pleurezia este foarte frecventă, dar nu obligatorie, și nu este neaparat proporțională cu gradul de invazie al pleurei.

Tipurile histologice de mezoteliom sunt: *epitelioid, sarcomatoid* și *mixt.*

Aspecte clinice – sunt comune neoplaziilor pulmonare: semne generale de boală- debut insidios cu inapetență, scădere ponderală până la caşexie, transpirații, chiar febră sau subfebrilități persistente, hipocratism digital, dar și dispnee (deseori proporțională cu cantitatea de lichid pleural), tuse, mai frecvent seacă, durere toracică. Uneori durerea este resimțită în abdomen sau în umăr, în funcție de localizarea procesului patologic.

Tabloul clinic depinde și de tipul histologic de mezoteliom: cel *epitelioid* și *mixt* evoluează deseori cu pleurezii masive, extensie pericardică, peritoneală, ganglionară, iar cel *sarcomatoid*, deși evoluează cu pleurezie minimă, poate da deseori metastaze osoase [4].

Imagistica: *radiografia pulmonară, CT toracică* relevă opacități lichidiene pleurale, dar și îngroșare pleurală unilaterală, difuză sau nodulară, în special implicând pleura mediastinală, ceea ce este sugestiv pentru diagnostic [8]. *PET CT* – (daca nu s-a efectuat pleurodeza) va evidenția activitatea metabolică intensă a formațiunilor pleurale.

Analiza lichidului pleural – relevă, macroscopic, un aspect sero-citrin, sero-hemoragic sau chiar franc hemoragic (cu Ht. până la 50%), posibil vâscos, filant (datorită conținutului de acid hialuronic) [4]. Caracterele acestuia sunt, de cele mai multe ori de exudat, cu limfocite, PMN, și, uneori celule maligne. Prezența transsudatelor este posibilă, explicată prin invazia limfaticelor sau altă patologie de asociere (exemplu: insuficiența cardiacă).

Biopsia pleurală cu ac (eventual ghidată echografic) este obligatorie pentru confirmarea diagnosticului, însă, deși deseori relevă celule tumorale; acestea pot fi greu de diferențiat față de cele de adenocarcinom pulmonar. De aceea, se impune deseori extinderea biopsierii prin metode mai invazive: toracoscopia care reprezintă „standardul de aur" pentru investigarea unui revărsat pleural nediagnosticat unde diagnosticul diferențial implică și mezoteliomul [8]. Biopsia pleurală deschisă este o altă variantă de biopsiere, dar mai invazivă.

Tratamentul este cel citostatic și imunoterapia (aparține oncologului), dar și tratamentul paleativ poate fi de folos: puncții repetate, pleurodeza, radioterapia. Tratamentul chirugical în scop radical este excepțional, cu o mortalitate perioperatorie mare, atunci când tumora pleurală nu este bine localizată. Doar pacienți bine selecționați pot fi candidați la o intervenție radicală [8]. Pleurectomia se practică în scop paleativ (în pleurezii intarisabile în care pleurodeza nu a fost eficientă, sau pentru terapia durerii).

Deși era considerată cu un prognostic extrem de prost, în ultimii ani a existat o îmbunătățire remarcabilă a cunoștințelor despre patogeneza mezoteliomului pleural malign, ceea ce a condus la apariția unor noi medicamente și noi strategii [9, 10].

Pleurezia neoplazică secundară (metastatică) – este foarte frecventă, motiv pentru care acest diagnostic diferențial trebuie avut în vedere întotdeauna în prezența unei colecții pleurale, mai ales peste 40 de ani.

Etiologie – cancerul pulmonar (36%), cancerul de sân (25%), limfomul (10%), cancerul de ovar (5%), cancerul de stomac (2%) [12], alte cancere digestive, genitale, tiroida, sarcoame etc. sunt cele mai des întâlnite neoplazii care pot evolua cu pleurezie secundară. În aproximativ 6% dintre cazuri, tumora primară nu este descoperită [4].

Patogenie – Invazia pleurei poate fi prin contiguitate, (de la o tumoră pulmonară, mediastinală sau de perete toracic), ori prin diseminare hematogenă sau limfatică de la o tumoră din vecinatate sau de la distanță.

Mecanismele de producere a lichidului pleural sunt multiple:

- metastazele pleurale determină creșterea permeabilității mezoteliului pleural
- metastazele pleurale determină obstrucția limfaticelor pleurale
- metastazele ganglionare mediastinale determină scăderea drenajului limfatic
- obstrucția bronsică determinată de tumoră produce atelectazie care accentuează presiunea negativă pleurală

• retrostenotic se poate produce pneumonie și pleurezie parapneumonică
• întreruperea de către tumoră a canalului toracic determină *chilotorace* secundar
• metastazele pericardice pot determina pericardită, dar și pleurezie de însoțire (posibil *transsudat*)
• hipoproteinemia secundară malnutriției din neoplazii poate favoriza acumularea unui *transsudat*
• embolia pulmonară secundară tumorilor poate favoriza, de asemenea, dezvoltarea unui *transsudat*
• postiradiere terapeutică a unei tumori, se poate produce colecție pleurală secundară [4].

Clinica – este asemănătoare cu a neoplaziilor pulmonare: debut insidios, semne clinice generale, (subfebrilități, scădere ponderală, chiar cașexie, transpirații), și cu a colecțiilor pleurale: dispnee, durere toracică persistentă, tuse, de obicei seacă, sindrom pleural lichidian de cele mai multe ori unilateral, pe partea afectată, dar poate fi și bilateral. Adenopatiile periferice pot fi prezente, palpabile. De asemenea, pot fi prezente semne și simptome determinate de tumora primară.

O caracteristică importantă a pleureziilor maligne este că ele sunt în cantitate medie sau mare în momentul diagnosticului și au, de obicei, tendință la refacere rapidă după evacuare („pleurezii intarisabile").

Imagistic – atât pe radiografii cât și pe CT toracică se evidențiază colecția pleurală, însă deseori poate fi evidențiată și tumora pulmonară, adenopatii mediastinale, sindrom mediastinal sau metastaze pulmonare.

Cancerul pulmonar cel mai des însoțit de pleurezie este adenocarcinomul.

Uneori, pe ***radiografie*** nu se observă tumora pulmonară primară, ea fiind „ascunsă" de către lichidul pleural. Dacă mediastinul nu este împins contralateral ca în pleureziile masive, ci, dimportivă, este retractat spre partea cu pleurezia, poate fi suspectată atelectazia masivă a plămânului și pleurezie de însoțire. Evacuarea lichidului pleural și repetarea radiografiei poate evidenția tumora. Pe ***CT toracică***, o tumoră subjacentă pleureziei masive este mai usor decelabilă, dar plămânul este colabat „în hil" și pune probleme de diagnostic diferențial cu tumora. Echografia este de ajutor doar pentru tumorile periferice, contact cu peretele toracic.

Examenul lichidului pleural – macroscopic – de obicei este serocitrin, sero-hemoragic, dar și franc hemoragic. Foarte rar aspectul este chilos (alb-laptos), când este invadat tumoral ductul sau canalul toracic.

De cele mai multe ori, lichidul pleural are caracter de *exudat*. Uneori amilaza este crescută peste 200 mcg/dl, glicopleuria, ph-ul pot fi scazute, ceea ce se consideră că se asociază cu o supraviețuire mai redusă [6]. Oricum, glicopleuria nu depășește 60 mg/dl [5]. Predomină limfocitele. Eozinofilele sunt de obicei absente, cu excepția limfoamelor. Numărul de eritrocite este variabil, de obicei peste 5000/mm^3, dar rareori peste 10.000/mm^3, deși aspectul este deseori sero-hemoragic.

Cam 60-80% dintre pleurezii (în funcție și de experiența citologului) au citologie tumorală pozitivă; acestea fiind, de obicei, pleurezii secundare adenocarcinoamelor. Șansele de citologie pozitivă cresc prin reptarea puncției și a examenului citologic.

Există și cazuri, mai rare, în care lichidul pleural care însoțește o tumoră este un *transsudat* (v. mai sus).

Puncția-biopsie pleurală – are un randament diagnostic mai mic decât în cazul pleureziei tuberculoase, dar creste prin repetarea biopsiei [6]. Dacă puncția-biopsie este negativă, se impune efectuarea biopsie pleurale prin toracoscopie.

Markeri tumorali – prin imunohistochimie se pot identifica:

Adenocarcinom – CEA, B27.3, Bg, Ber EP4, MOC 31
Carcinom cu celule scuamoase – P40, P63, CK5/6
Tumori din sfera ginecologică – PAX-8, WT1
Tumori mamare – ER, PR, GATA-3 [12]

Tratamentul – etiologic este cel citostatic stabilit de către medicul oncolog. Uneori, *chimioterapia* controlează și revarsatul pleural (în 40% dintre cazuri). Cel mai bine răspund la chimioterapie pleureziile din cancerul pulmonar cu celule mici, limfomul și cancerul de sân.

Paleativ – pentru pacienții cu colecții masive, se impune evacuarea acestora în vederea ameliorării dispneei. Dacă pacientul este intens dispneic, chiar

cu insuficiență respiratorie și pleurezia se reface rapid, se ia în calcul efectuarea unor proceduri paleative: pleurodeza, drenajul permanent sau pleurectomia.

Pleurodeza are sens la cei la care tratamentul chimioterapic a eșuat sau nu poate fi efectuat. Nu este indicată pleurodeza atunci când este prezentă și atelectazia pulmonară masivă (radiologic, mediastinul este deplasat spre colecția pleurală, nu în partea opusă).

Pentru reușita pleurodezei este necesară evacuarea totală a colecției lichidiene, apoi instilarea între foițele pleurale a unui agent sclerozant: talc, nitrat de argint, doxiciclina, bleomicina, etc. Cel mai bine, pleurodeza se efectuează cu ocazia toracoscopiei, dar și prin montarea unui tub de dren.

Pleurectomia – este indicată atunci când diagnosticul s-a facut prin toracotomie exploratorie sau la pleureziile închistate care nu pot fi evacuate, la care nu se poate practica pleurodeza, și nu permit reexpansionarea plămânului. Este indicată la pacienți cu stare generală bună [4].

Prognosticul pleureziilor maligne este, în general, rezervat, supraviețuirea fiind estimată la 3-4 luni de la diagnostic.

Este important faptul că o colecție pleurală nu contraindică automat intervenția chirurgicală în scop radical. Aceasta se va putea efectua după tratarea cauzei care provoacă acumularea pleurală lichidiană. Un exemplu este pleurezia parapneumonică sau colecția pleurală secundară unui trombembolism pulmonar (determinat, la rândul său, de contextul neoplazic).

Întrucât nu este determinat de invazia directă a pleurei, nici prezența unui transsudat, în sine, nu va exclude o eventuală intervenție chirurgicală pentru rezecția tumorii primare. Aceste colecții pleurale pot fi tratate prin tratarea cauzei; de exemplu tratarea malnutriției, a trombembolismului, a pneumoniei.

Lipsa invaziei pleurale este, însă, necesar a fi demostrată prin puncții repetate negative în ce privește prezența celulelor tumorale în lichidul pleural și biopsii pleurale negative.

Pleureziile parapneumonice

Reprezintă acumularea lichidiană asociată unei pneumopatii acute. Sub titlul generic de „pleurezii parapneumonice" se înțeleg colecțiile pleurale care însoțesc pneumoniile bacteriene (mai puțin cea TB), evidențiate radiologic prin condensări, sau care însoțesc pneumonii interstițiale (de etiologie virală sau cu microorganisme atipice), dar pleurezia „parapneumonică" poate însoți și bronșiectazii suprainfectate sau abcesul pulmonar.

Etiologie: tradițional, se consideră că cei mai des incriminați germeni bacterieni comunitari în pleureziile parapneumonice sunt: *Streptoccocus pneumoniae*, Streptococii care colonizează orofaringele și care sunt principalii agenți etiologici ai empiemelor, germeni anaerobi: *Fusobacerium spp., Bacteroides spp* [12].

Alți agenți bacterieni, unii întâlniți și în infecțiile nosocomiale, sunt: *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Pseudomonas, Escherichia coli, Klebsiella spp.*

În cazul infecțiilor nosocomiale, 60% dintre bacterii prezintă rezistență la antibiotice. Cele mai întâlnite sunt: *Stafilococul auriu meticilino-rezistent* (25%), *Enterobacteriaceae* (18%) și *Pseudomonas aeruginosa* (46%) [12].

Dintre agenții atipici care pot determina pleurezii parapneumonice sunt: *Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psitacii, Coxiella burnetti* [13], *Rickettsii*, iar dintre virusuri: *virusul gripal, virusul rujeolei, virusul urlian, adenovirusuri, virusul Epstein-Barr, virusul sincițial respirator, virusul herpes simplex*, dar și citomegalovirus și Coxsackie. De asemenea, pot fi incriminați paraziți și fungi [4].

Totuși, o analiză sistematică extinsă, [14] care a revizuit literatura de specialitate între anii 2000 și 2018, și care a cuprins în total 10241 pacienți, a demonstrat că spectrul etiologic al pleureziilor parapneumonice s-a modificat în ultimii ani. Această analiză găsește *Staphylococcus aureus* ca cel mai frecvent germene responsabil de pleureziile parapneumonice în lume, iar pneumococul rămâne pe primul loc doar în zonele tropicale.

După această analiză extinsă, există următorul spectru etiologic, pe glob: *Staphylococcus aureus* (20,7%), grupul streptococcilor viridans (18,7%), *Pseudomonas spp.* (17,6%), Enterobacteriaceae

(11,9%), *Strep. pneumoniae* (10,8%), *Klebsiella spp.* (10,7%), *Acinetobacter* species (5%) şi stafilococi coagulazo-negativi (4,5%)

De menţionat că procentele se referă atât la infecţiile monobacteriene cât şi la infecţiile pluribacteriene. Pneumococul a fost izolat în exclusivitate în culturi unibacteriene.

Localizarea geografică are o mare influenţă în ce priveşte etiologia pleureziilor parapneumonice, iar acest lucru ar trebui să se reflecte asupra tratamentului antibiotic empiric propus.

De exemplu, cel mai frecvent incriminat germene care determină infecţia pleurală în Europa, America de Nord, Australia este genul *Streptococcus* (str. viridans în principal), în vreme ce Taiwan, Coreea raporteaza *Klebsiella* ca fiind cel mai comun izolat în infecţiile pleurale dobândite în comunitate (fig. 25.8) [15].

Patogenie. Procesul inflamator eliberează mediatori ce vor determina creşterea permeabilităţii pleurei şi acumularea secundară de lichid. Acest lichid pleural este abacterian în faza iniţială. Uneori, în procent variabil în funcţie de etiologie, lichidul pleural poate evolua spre empiem, (pleureziile „complicate"), când sunt prezente bacterii în lichidul pleural (35% în pneumoniile cu anaerobi şi doar 5% în pneumoniile pneumococice) [4]. În ultimii ani, între etiologiile pleureziilor parapneumonice care se complică frecvent şi se transformă în empiem,

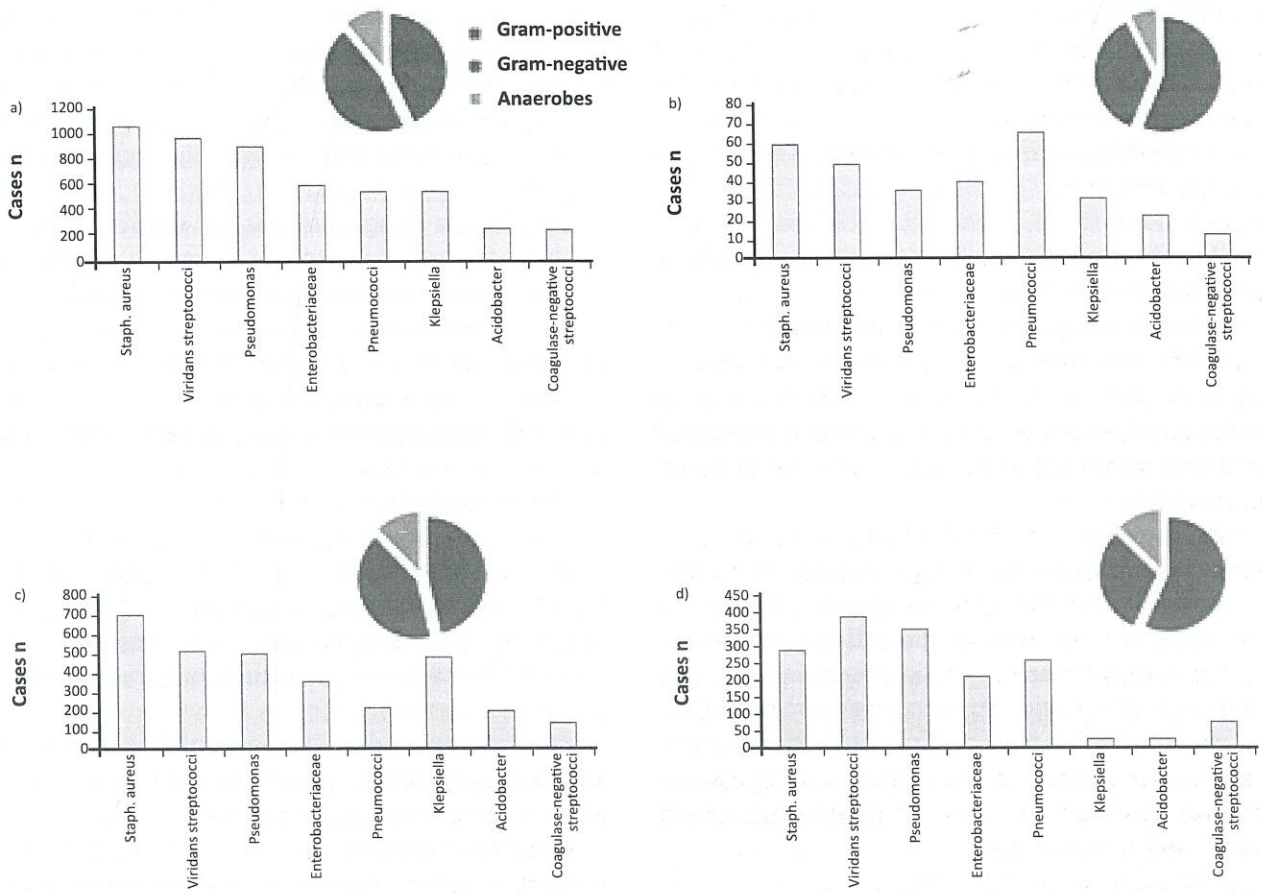


Fig.25.8. Culturile din lichidul pleural: a) la nivel mondial (n=10 241); b) zone tropicale (intre 23.5° nord si 23.5° sud de ecuator; n=903); c) zone subtropicale (între 23.5° si 40° nord şi sud de ecuator; n=5556); d) regiuni temperate (nord sau sud de latitudinea de 40°; n=3782) [15]

se numără şi alţi coci gram pozitivi (Str. viridans- în regiunile tropicale şi temperate) sau sunt infecţii pluribacteriene [13] .

În ciuda îmbunătăţirii calităţii asistenţei medicale, incidenţa infecţiei pleurale a crescut în ultimele două decenii [15].

Iniţial, un revărsat parapneumonic prezintă stadiul exudativ, caracterizat de acumulare de lichid serocitrin, steril, ipsilateral procesului pneumonic. Sub tratament corect, antibiotic, pneumonia şi pleurezia se pot resorbi. În anumite condiţii, însă, pleurezia „se complică" şi evoluează spre stadiul fibrino-purulent sau empiem pleural. Acest stadiu, de empiem, este apanajul exclusiv al infecţiilor bacteriene şi are loc atunci când tratamentul este inadecvat sau tardiv, când germenul are o virulenţă mare sau când apărarea organismului-gazdă este slabă [4]. Unul dintre pricipalii factori de risc îl reprezintă alcoolismul recunoscut şi ca un factor predispozant important pentru aspiraţia pulmonară, facilitând dezvoltarea infecţiilor respiratorii cauzate de microorganismele florei orofaringiene, în special anaerobi şi streptococi [13]. De asemenea, s-a observat ca factor de risc vârsta sub 60 de ani, sugerând modificări legate de vârstă în răspunsul inflamator al gazdei ca reacţie la agenţi patogeni [13,16].

Pleurezii parapneumonice bacteriene

Clinic – evoluează în doua etape: în prima se constituie pneumonia, cu debut acut de obicei, iar în a doua etapă se produce evoluţia spre acumularea lichidiană. Semnele clinice sunt persistenţa febrei sau a subfebrilităţilor, a stării generale modificate, junghi toracic, tuse predominent seacă, dar poate fi şi productivă având în vedere persistenţa pneumoniei.

Examenul obiectiv relevă semne de pneumonie (condensare) şi semne caracteristice sindromului pleural, deseori greu de individualizat.

Radiografia – evidenţiază condensare pulmonară, care poate fi mascată sau nu de către imaginea radiologică a lichidului în cantitate mai mare sau mai mica. Radiografia în incidenţa din profil poate fi utilă, ca şi utilizarea echografiei pentru punerea în evidenţă a lichidului pleural când acesta este în cantitate mică. Dacă este, însă, în cantitate mare, este recomandată evacuarea acestuia şi repetarea radiografiei pentru punerea în evidenţă a condensării pneumonice.

Când pleurezia se complică şi evoluează spre empiem, aceasta se poate cloazona, închista, iar aspectul radiologic se va modifica, în consecinţă, determinând aspectul pleureziilor închistate (opacităţi la nivelul pleurei care rămân fixate la modificarea poziţiei corpului).

Analiza lichidului pleural – macroscopic, în faza exudativă, are aspect sero-citrin cu turbiditate mai mică sau mai mare, în funcţie de cantitatea de proteine prezentă. Întotdeauna are caractere de exudat, cu predominanţa PMN neutrofile. În faza exudativa, nu pot fi puşi în evidenţă germeni patogeni în lichidul pleural; acesta este steril.

Indicatori de evoluţie nefavorabilă, spre empiem: numar mare de PMN neutrofile, multe degradate, pH sub 7,2, glicopleurie < 40 mg/dL, LDH > 1000UI/L, cultivarea germenului patogen din lichidul pleural.

Evoluţie şi prognostic – sub tratament corect, evoluţia este favorabilă, deseori cu *restitutio ad integrum*. Există şi cazuri în care lichidul tinde să se închisteze, mai ales când este bogat în fibrină, şi se poate vindeca cu sechele, deseori minime. Pentru o evoluţie favorabilă, ar trebui efectuate puncţii evacuatorii, repetate, dacă este necesar.

În anumite condiţii, între care alcoolismul, sau alte stări de imunosupresie, pleurezia parapneumonică se poate complica şi evolua spre empiem, cum spuneam mai sus. Managementul empiemului pleural este apanajul Chirurgiei Toracice.

Tratamentul este cel al pneumoniei subjacente. Antibioticul se alege în funcţie de antibiograma din examenul sputei, dacă aceasta a fost obţinută. Dacă nu, se alege un antibiotic cu spectru larg. În cazul empiemelor, în afara antibioticului (aici antibiograma se va efectua din lichidul pleural), este necesar şi drenajul pleural.

Asociat, se vor administra antiinflamatoare nesteroidiene, antipiretice, analgezice, antitusive în caz de tuse seacă, sau expectorante pentru tusea productivă (secundară pneumoniei).

Puncţiile evacuatorii sunt indicate, la nevoie repetat, pentru vindecarea fără sechele a pleureziilor parapneumonice.

Pleurezii asociate pneumoniilor virale şi cu germeni atipici

De cele mai multe ori apar în context epidemic, la fel ca infecţiile virale şi cu atipici. Circa 60% dintre pneumoniile virale se pare că se însoţesc de reacţie lichidiană de vecinătate [4].

Probabil că sunt subdiagnosticate, deoarece în viroze nu se fac teste specifice (izolarea virusului sau anticorpi specifici) şi, deseori, evoluţia fiind favorabilă în câteva zile, nu se fac nici radiografii.

Etiologie – cele mai des incriminate virusuri sunt: *virusul gripal, virusul rujeolei, virusul urlian, adenovirusuri, virusul Epstein-Barr, virusul sinciţial respirator, virusul herpes simplex* [4], dar si citomegalovirus, iar cele mai frecvente microorganisme atipice: *Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psitacii, Coxiella burnetti* [13].

Clinic – debut de obicei acut, subfebrilităţi, posibil junghi toracic, tuse, de obicei seacă, dispnee. Examenul obiectiv poate releva stare generală mediu modificată, semnele sindromului pleural, atunci când cantitatea de lichid pleural este mai mare.

Evoluţia este în general favorabilă, spontan, dupa câteva zile.

Radiologic – în general, lichidul pleural este în cantitate mică şi are tendinţa la resorbţie spontană. Imaginea radiologică poate sau nu decela un desen interstiţial accentuat, ca în pneumoniile interstiţiale, şi opacitate lichidiană pleurală în cantitate mică sau medie, uni sau bilateral.

Examenul lichidului pleural – relevă exudat, cu predominenţa limfocitelor sau celulelor mononucleare. Nu se dezvoltă germeni în culturile din lichidul pleural. Biopsia pleurală nu are valoare diagnostică.

Diagnosticul etiologic se poate stabili doar prin evidenţierea anticorpilor specifici din sânge sau din lichidul pleural. Nu se practică de rutină.

Tratamentul – este antiinflamator nesterioidian şi simptomatic. Puncţia evacuatorie nu este obligatorie, şi se poate efectua doar dacă există o cantitate moderată de lichid.

Evoluţia şi prognosticul sunt în general favorabile, cu resorţie spontană, ameliorare în câteva zile şi vindecare fără sechele.

Singura pneumonie cu atipici care ar putea, rar, evolua spre empiem, este cea cu *Legionella pneumophila* [13], însă acest lucru se întâmplă doar în condiţii excepţionale, de imunitate prăbuşită.

Pleurezia asociată COVID 19 (infecţia cu SARS COV2)

Există deja dovezi că infecţia cu SARS COV 2 poate fi responsabilă de generarea de lichid la nivel pleural. O analiză a datelor din literatură, foarte vaste în ce priveste această infecţie, estimează prezenţa colecţiilor pleurale la aproximativ 5% dintre pacienţii SARS COV2 pozitivi [17].

Totuşi, prezenţa lichidului pleural la un bolnav cu COVID 19, este un diagnostic de excludere, obligând la căutarea unei alte patologii responsabile de acumularea lichidiană [18].

Frecvenţa revărsărilor pleurale variază în funcţie de vârstă şi severitatea bolii, cel mai mare procent de pacienţi cu colecţii pleurale situându-se între bolnavii critici [12]. Totuşi, având în vedere că aceşti pacienţi prezintă, deseori şi comorbidităţi, uneori severe, care pot genera, ele însele, acumulări lichidiene pleurale (boli cardiovasculare cu insuficienţă cardiacă, TEP, suprainfecţii bacteriene etc.), rămâne întrebarea dacă colecţia pleurală este datorată comorbidităţilor sau SARS COV 2.

Mai mult decât atât, peste 25% dintre pacienţii infectaţi prezintă leziuni miocardice secundare inflamaţiei generate de SARS COV2, (după cum se demonstrează prin creşterea nivelului de troponină) [19] şi, cel puţin 20% dintre aceste cazuri dezvoltă insuficienţă cardiacă în cursul bolii [20]. Aceste două cauze pot determina, de asemenea, independent, acumulări lichidiene pleurale.

Totuşi, SARS-COV-2 dă naştere, fără îndoială, la colecţii pleurale, deoarece a fost detectat prin RT-PCR în probele de lichid pleural [21, 22].

Caracteristicile pleureziei din COVID19 sunt foarte asemănătoare celor din alte infecţii virale. Într-o revizuire sistematică a 33 de studii, cuprinzând 1911 pacienţi distribuiţi în mod egal între pneumoniile virale COVID-19 şi non-COVID-19 (în special gripa A şi adenovirus), colecţiile pleurale au fost observate în 3% şi respectiv 25% dintre cazuri [23].

Pleurezia secundară infecției cu actinomices

Se însoțește deseori de leziuni osteolitice și abcese ale peretelui toracic.

Pleurezia secundară infecției cu nocardia

Se întâlnește la pacienți cu depresia sistemului imunitar [12].

Pleurezii parazitare

a) Amoebiaza pleurală (pleurezia secundară infecției cu *entamoeba histolytica*)

Efectele protozoarelor asupra aparatului respirator, spre deosebire de alte localizări (intestin, ficat, vagin, uretră etc.), constituie un grup de boli rare, în majoritatea cazurilor secundare unor stări de imunitate deprimată (SIDA, stări posttransplant, malignitate, tratamente cortizonice sau imunosupresoare, malnutriția, vârsta înaintată, sarcina, alcoolismul etc.) Trebuie luați în considerare și alți factori, precum vizitele în zonele endemice (Africa, Asia și America Centrală) și migrația [24,25].

În cadrul protozoarelor, singura specie recunoscută în mod tradițional ca agent patogen pentru oameni, care sunt gazda și rezervorul său principal, este Entamoeba histolytica. Acest protozoar este distribuit în întreaga lume, deși este mai frecvent în țările în care condițiile de sănătate sunt deficitare [25].

Este agentul responsabil pentru diareea călătorului, (diareea amibiană sau dizenteria amibiană), consecință a infecției intestinului gros, precum și pentru amibiaze extraintestinale. Agentul patogen este transportat prin sânge și la alte organe: ficat, plămân, creier, inimă, piele [25]. Infecția pleuropulmonară de E. Histolytica este, de obicei, secundară celei a ficatului, deseori fiind o complicație a unui abces hepatic care *fistulizează* în pleură. Este motivul pentru care această pleurezie este mai frecventă pe partea dreaptă. Totuși, și *calea hematogenă* este o modalitate de transmitere a infecției la plămân și pleură [26,27]. O altă modalitate este reprezentată de *iritația pleurei* de către un abces hepatic [4].

Clinic – simptomatologia depinde în mare masură de prezența sau absența determinărilor pulmonare. Durerea pleuritică este frecventă, dar pot fi prezente și febră, tuse, hemoptizie. Sindromul pleural este prezent, mai mult sau mai puțin exprimat, în funcție de cantitatea de lichid pleural. În cazul ruperii unui abces hepatic în pleură, durerea este intensă, cu iradiere toraco-abdominală dreaptă, dispnee paroxistică, chiar semne de șoc septic [4].

Radiografic aspectul este variabil, de la reticulații bazale fine, cu zone focale de atelectazie, până la infiltrate extinse. Ascensionarea hemidiafragmului drept, abcesul pulmonar, aspecte sugestive pentru fistula hepato-bronșică sau fistula bronho-pleurală, pot însoți colecția pleurală. Piopneumotoracele este bine evidențiat radiologic și se produce uneori atunci când un abces hepatic se rupe în pleură [28,29,30]

Lichidul pleural – în aceste condiții, are aspect purulent, ciocolatiu (ca „pasta de anșoa") și caractere de exudat. Examenul microscopic evidențiază agentul patogen: *Entamoeba histolytica*.

Confirmarea se face prin reacția de difuziune în gel și test de hemaglutinare directă [4].

Tratamentul – este al bolii de bază: antiparazitar. De obicei se preferă Metronidazolul. În cazul empiemului se montează tub de dren.

b) Pleurezia echinococotică – tot mai rară în ultimii ani, se formează secundar ruperii în pleură a unui chist hidatic pulmonar, hepatic sau splenic. Acumularea pleurală are și alt mecanism de producere: când chistul hidatic doar irită pleura, determinând acumularea de lichid pleural. Au fost descrise și cazuri, rare, de formare a chistului hidatic chiar în cavitatea pleurală.

Clinic – simptomatologia variază de la acuze moderate în colecția pleurală „de vecinătate" la debut acut cu durere intensă, dispnee paroxistică, șoc anafilactic în caz de ruptură a chistului în pleură.

Imaginea radiologică – relevă colecție pleurală, sau, în caz de ruptură a chistului, posibil hidropneumotorace, cu sau fară evidențierea chistului hidatic.

Examenul lichidului pleural evidențiază eozinofile, vezicule și scolecși [4].

Tratamentul este intervenția chirurgicală de urgență.

c) Alte pleurezii parazitare:

• **Paragonimiasis pleural** – (pleurezia cu *Paragonimus westermani*) se asociază cu leziuni pulmonare de cele mai multe ori. Lichidul este ciocolatiu, cu pH < 7,1, glicopleurie < 10 mg/dl, LDH de peste

3 ori mai mare decât cel seric, posibil cristale de colesterol sau eozinofile; prezența unora dintre aceste caracteristici ale lichidului pleural impune diagnosticul diferențial cu sdr. Church Strauss [12].

• **Pleureziile parazitare** cu *Ascaris lumbricoides*, au fost descrise excepțional, în cazuri de imunosupresie.

Pleureziile micotice sunt rare, dar trebuie să ne gândim la această etiologie dacă există și micoză pulmonară. Mai frecvent se întâlnesc la noi fungi ca *Aspergillus fumigatus și candida albicans*. Foarte rar, în România se întâlnesc : *blastomicoza, coccidioidomicoza, criptococoza, histoplasmoza, Pneumocistis jirovecii*.

a) Aspergiloza pleurală se întâlnește la pacienți cu cavități restante post rezecții chirurgicale extinse, de obicei practicate pentru tratamentul unor tuberculoze pulmonare cu evoluție îndelungată. Fistula bronho-pleurală este o complicație frecventă a cestor intervenții. De asemenea, mulți pacienți cu APP de pneumotorace terapeutic practicat tot pentru tuberculoză pot dezvolta aspergiloze pulmonare sau pleurale.

Clinic – debut subacut cu subfebrilități, inapetență, scadere ponderală, tuse productivă.

Ex. radiologic relevă pleurezie sau hidropneumotorace care sugerează prezența fistulei pleurobronșice.

Aspergillus fumigatus se identifică la ***ex. sputei și în lichidul pleural***, iar testele serologice pt. Atc. antiaspergillus sunt pozitive. Lichidul pleural este bogat în eozinofile.

Tratamentul este în primul rând chirurgical, cu pleurectomie, și rezecții atipice pentru parenchimul pulmonar afectat. Alternativa, pentru pacienții care nu suportă o intervenție chirurgicală complexă, este drenajul pleural. Acoperirea cu tratamente antifungice: Amfotericina B si azoli, *a la long*, este obligatorie, atât sistemic cât și intrapleural.

b) Pneumocistis Jirovecii (numit în trecut *Pneumocystis carinii*), este un fung unicelular ubicuitar care provoacă boala doar în caz de imunitate prăbușită, ca la bolnavii HIV pozitivi. (El marchează trecerea de la „infecție HIV" la boala „SIDA", la acești bolnavi). Pleurezia este foarte rară, lichidul pleural este „exudat" doar prin faptul că are LDH crescut, proteinopleuria având valoare scăzută [12].

Colecția pleurală secundară trombemolismului pulmonar

Până la jumatate dintre cazurile de trombembolism pulmonar (TEP), se însoțesc de reacție pleurală, însă acest lucru nu este recunoscut întotdeauna, fiind o patologie subdiagnosticată [4].

Patogenie – având în vedere că lichidul care însoțește TEP poate fi atât transsudat cât și exudat, mecanismele care stau la baza producerii lui sunt diferite, deși nu sunt pe deplin cunoscute [4]. Lichidul care se acumulează în interstițiul pulmonar în TEP traversează pleura viscerală datorită gradientului de presiune și determină transsudatul.

Permeabilitatea mare a capilarelor, secundar ischemiei, poate determina acumularea unui exudat. Tot la originea exudatului poate sta permeabilitatea prea mare a pleurei, tot secundară ischemiei, care poate fi astfel traversată ușor de proteine și apă [4].

Clinica – este reprezentată de semnele și simptomele TEP, alături de sindromul pleural lichidian: junghi toracic, dispnee marcată, uneori paroxistică, tuse cu expectorație hemoptoică, anxietate, subfebrilități, semne de insuficiență cardiacă recent instalate, edeme periferice, tahiaritmii. Status protrombotic: imobilizare prelungită, intervenții chirurgicale în APP recente, mai ales pelvine, abdominale sau ortopedice. Semnele de tromboză venoasă profundă sunt prezente de obicei, dar nu întotdeauna. Semnele de colecție pleurală mică sau medie se suprapun. Dispneea este de obicei diproporționat de mare față de cantitatea de lichid pleural.

Radiografia – relevă opacitate cu caractere lichidiene în cantitate medie sau mică, uni sau, rar, bilateral, suprapusă peste una sau mai multe imagini de infiltrate pulmonare. Imaginea clasică de opacitate triunghiulară (baza la pleură și vârful în hilul pulmonar) nu este întotdeauna evidentă.

Ascensionarea hemidiafragmului, pe partea afectată, poate fi prezentă și sugestivă pentru TEP.

Diagnosticul de TEP necesită, însă, confirmare pe angioCT toracică.

Acumularea lichidiană (care, de altfel, nu este obligatorie în TEP), nu este întotdeauna în marea cavitate,

ci poate fi și intrascizural sau închistat în apropierea zonei pulmonare infarctizate. Lichidul pleural nu are tendința la acumulare sau la refacere după evacuare.

Examenul lichidului pleural – decelează exudat sau transsudat (25% dintre cazuri) [7]. Nu are nimic caracteristic. Poate fi serocitrin sau serohemoragic, cu numeroase hematii. Chair dacă este hemoragic, lichidul pleural poate avea caracteristici biologice de transsudat [1]. Inițial prezintă predominent neutrofile, de obicei peste jumătate dintre celulele din lichid, apoi crește numărul limfocitelor sau al eozinofilelor. Biopsia pleurală nu este diagnostică.

Tratamentul este același ca și pentru TEP, managementul bolii nefiind modificat foarte mult de prezența revărsatului pleural. Chiar dacă lichidul pleural este hemoragic, se pot administra anticoagulante. Doar dacă valoarea hematocritului este mare (peste 50%) se întrerupe anticoagularea și se montează tub de dren [12].

Antibioticele sunt necesare doar în caz de suprainfecție a TEP.

Pleurezii în boli gastrointestinale și subdiafragmatice

Conexiunile limfatice între torace și abdomen explică acumulările lichidiene pleurale în boli subdiafragmatice. Astfel, abcesul subfrenic, abcesul hepatic, abcesul splenic, abcesul pancreatic, abces și supurație perirenală, pancreatita, ruptura de esofag, scleroterapia varicelor esofagiene, stare post chirurgie abdominală superioară, stare post partum, hernia diafragmatică, toate se pot însoți de acumulări de lichid pleural, de obicei exudate [4].

Clinic, sindromul pleural determinat de această acumulare lichidiană poate fi mai mult sau mai puțin evident. Uneori patologia bolii de bază este predominantă, alteori doar patologia pleurală.

Ruptura de esofag poate fi spontană sau după dilatații ale esofagului, deci iatrogenă. Mortalitatea se apropie de 100% în lipsa tratamentului.

Astfel, neoplasmul esofagian sau al structurilor învecinate, inclusiv traheea, sau traumatismul esofagian sunt cele mai comune cauze. Există însă și iatrogenii care pot fi responsabile de ruptura esofagiană: esofagoscopie, extragere de corpi straini din esofag, inserție de sondă Blackmore pentru sistarea hemoragiilor din varice esofagiene, dilatația stricturilor esofagului, intubația în esofag. 60% dintre cazuri se însoțesc de colecție pleurală, de obicei pe partea stângă, dar poate fi și bilateral sau pe dreapta. Uneori este prezent hidro-pneumotoracele sau pneumo-mediastinul, întrucât mediastinita este una dintre complicații [4].

Debutul este acut, secundar evenimentului care provoacă ruptura, cu dispnee, durere intensă la nivelul toracelui sau în epigastru, emfizem subcutanat în zona cervicală și fosele supraclaviculare, hematemeză, vărsături [4].

Examenul lichidului pleural decelează amilază, Ph scazut sub 7 care, în evoluție, poate scădea sub 6, (datorită acidității sucului gastric ajuns în pleură), resturi alimentare (semn patognomonic), glucoza scazută. Suprainfecția se produce rapid în lipsa tratamentului urgent, iar în lichidul pleural se vor putea pune în evidență germeni orofaringieni.

Esofagoscopia cu substanță de contrast confirmă diagnosticul.

Tratamentul este chirurgical, de urgență. Drenajul cavității pleurale și mediastinului este obligatoriu, ca și administrarea antibioticelor cu spectru larg [4].

Prognosticul este rezervat în lipsa unui tratament prompt.

Patologia pancreasului. Pancreatita acută, pancreatita cronică, pseudochistul de pancreas sau abcesul pancreatic pot determina pleurezii. Mecanismul de producere al acumulării pleurale este reprezentat de agresiunea enzimelor pancreatice asupra pleurei, la care ajung prin limfatice și prin hiatusul esofagian [4] sau prin defecte ori pori diafragmatici. Prezența fistulei pleuro-pancreatice este o posibilitate [12]. Enzimele determină vasodilatație, creșterea permeabilității capilare, edem, și exudat bogat în enzime.

Elementele ***clinice*** pot fi foarte discrete în pancreatita cronică și mai accentuate în pancreatita acută: dispnee, tuse, simptomatologia dominantă fiind digestivă: durere abdominală, greață, vărsături. Sindromul pleural poate fi prezent când acumularea lichidiană este medie sau mare.

Lichidul pleural are tendința la refacere după evacuare, mai ales în pancreatita cronică. Este de

obicei pe partea stângă, dar, în 25% dintre cazuri este pe dreapta și în 15 % este bilateral. În o treime din cazuri este prezentă și ascita și, mai rar, peritonita aseptică sau pericardita [4]. Cantitatea este mai mică în pancreatita acută și mare în cea cronică sau în pseudochistul pancreatic [5].

Lichidul pleural este sero-citrin, rar, sero-hemoragic. Este exudat cu celularitate variabilă, dar predomină neutrofilele. Amilazele au valoare mare în pancreatita acută, mai mari decât cele serice. În pancreatita cronică, amilazele au valoare foarte mare, cam de 6 ori valoarea sa serică [4].

Evoluția pleureziei este în paralel cu cea a pancreatitei. Se resoarbe spontan în câteva săptămâni dacă pancreatita evoluează favorabil sub tratamentul specific. Abcesul pancreatic sau psudochistul pancreatic necesită rezolvare chirurgicală.

Abcese și supurații subfrenice, perirenale, hepatice

Reprezintă posibilități de dezvoltare a unor pleurezii, însoțite de obicei și de ascită.

80% dintre abcesele subfrenice și 40% dintre cele intrahepatice evoluează cu pleurezii.

Abcesele subfrenice au, deseori, origine post chirurgie abdominală, și apar la 1-3 săptămâni după aceasta [4].

Clinic – debut acut sau subacut cu febră, dureri abdominale, stare generală modificată. Analizele de sânge relevă leucocitoză, sindrom inflamator.

Radiografia evidențiază lichid pleural în cantitate variabilă, însă ***computer tomografia*** (CT) abdominală cu substantă de contrast decelează abcesul.

Lichidul pleural este sero-citrin, exudat, celularitate crescută (peste 50 000 leucocite/mm^3) bogat în PMN neutrofile, însă abacterian. În lipsa tratamentului, Ph-ul va avea tendința la scădere, ca și glicopleuria, iar lichidul pleural se va transforma în empiem.

Tratamentul este chirugical, pentru drenajul abcesului abdominal, combinat cu puncția evacuatorie și antibiotice [4].

Pleurezia secundară unor boli sistemice

Pleurezia poate însoți colagenoze sau boli autoimmune, iar între acestea, cel mai frecvent este secundară *lupusului eritematos sistemic* (LES), *poliartritei reumatoide* (PR), *sclerozei sistemice* (SS) sau *sindromului Sjogren*. Există și alte boli autoimune în care afectarea pleurală esta rară, însă atunci când există pune probleme de diagnostic diferențial, mai ales dacă debutul bolii este chiar prin afectarea pleurală: *polimiozită/dermatomiozită, boală mixtă a țesutului conjunctiv, spondilita anchilozantă și granulomatoza Wegener*.

Pe lângă sindromul pleural, mai mult sau mai puțin pregnant din punct de vedere ***clinic*** sau ***imagistic***, în aceste boli se poate descrie aspect de „pneumonie interstițială nespecifică" (NSIP), „pneumonie interstițială uzuală" (UIP), „pneumonie de organizare" (OP), „pneumonie interstițială limfocitară" (LIP), „pneumonie acută interstițială" (AIP), sau „leziune alveolară difuză" (DAD) și, rareori, „pneumonie interstițială descuamativă" (DIP). De asemenea, pot fi întâlniți noduli reumatoizi, bronșiectazii, bronșiolită, emfizem, pneumotorax [31].

Diagnosticul diferențial poate fi foarte dificil! Se va ține cont de prezența afectării articulare sau sistemice caracteristice fiecărei boli și de valoarea testelor imune.

Pleurezia în poliartrita reumatoidă (PR)

Revărsatul pleural, când însoțește această boală, este cel mai frecvent la bărbații de vârstă mijlocie cu PR și factor reumatoid (FR) pozitiv, deși PR este o boală mai frecventă la femei. Pleurezia este prezentă cu o frecvență de 2-6% între cazurile de PR, dar studiile necroptice relevă prezența lichidului într-un număr mult mai mare de cazuri, însă în cantitate mică [7]. De obicei apare după instalarea altor manifestări ale PR: afectarea articulațiilor mâinii, genunchiului, piciorului, sau unele afecțiuni inflamatorii oculare, noduli subcutanați. Totuși, la 5% dintre pacienți boala poate debuta chiar prin colecție pleurală, punând probleme de diagnostic diferențial [4].

Nu există o relație directă între severitatea bolii și acumularea de lichid pleural. Prezența altor determinări pulmonare vizibile ***radiologic***: noduli reumatoizi, excavați sau nu, ori una dintre afectările interstițiale descrise mai sus (mai ales paternul UIP, dar și NSIP, OP, bronșiolită) [31] este posibilă, dar nu obligatorie. Totuși, pleurezia este mai frecventă la cazurile cu titru mare de FR și cu prezența nodulilor subcutanați [32].

În general, cantitatea de lichid pleural este mică sau medie, unilateral (doar 25% este bilateral) [4] și se rezolvă spontan sub tratamentul specific; doar cazurile simptomatice, cu lichid în cantitate mai mare, necesită toracocenteză. Uneori pleurezia poate recidiva pe aceeași parte sau controlateral.

Lichidul pleural este de obicei sero-citrin (rareori chiliform, în pleurezii vechi) și are caracteristicile unui exudat cu un titru înalt de factor reumatoid (FR). Celularitatea este de 10 000-20 000 celule / mm^3. Predomină neutrofilele în faza acută, apoi limfocitele sau mezoteliile în faza cronică a bolii. Glicopleuria este în general scăzută sub 40 mg%, lactat dehidrogenaza (LDH) crescută, pH sub 7,2, complement scazut. În lichidele vechi, colesterolul are valoare crescută [4].

Natura „reumatoidă" a exudatului pleural la pacienții fără artrită impune o ***biopsie pleurală*** pentru a exclude tuberculoza sau malignitatea. Dacă fragmentul biopsiat conține nodulul reumatoid, biopsia este patognomonica, dar această eventualitate este foarte rară.

Rareori, lichidul pleural are caracteristicile unui exudat empiematos steril, cu nivel ridicat de lipide și de LDH, iar nivelurile de glucoză și pH-ul tind să scadă și mai mult. Acest tip de revărsat duce, în cele din urmă, la fibrotorax și sindrom restrictiv pulmonar. Empiemul infecțios suprapus complică uneori pleurezia din PR.

Tratamentul – este cel al PR: corticosteroizi și antiinflamatoare nesteroidiene cu răspuns variabil. Agenții antifibrotici sunt încă în studiu, dar reprezintă o sperantă pentru cazurile de PR cu patern radiologic UIP [31].

Pentru pleurezie și empiem, corticosteroizii orali, administrați parenteral și intrapleural, pleurodeza sau chiar decorticarea, au fost folosiți pentru tratamentul empiemului steril. Empiemul infectat este tratat prin montare tub de dren și administrare de antibiotice [32].

Pleurezia în lupusul eritematos sistemic (LES)

LES afectează predominent femeile și, până la 40% dintre bolnavii cu LES, inclusiv cel indus de medicamente, au cel puțin un episod de afectare a pleurei. Majoritatea, însă, prezintă durere de tip pleuritic, cu frecătură pleurală, fără acumulare de lichid. Totuși, pleurezia reprezintă rareori manifestarea de debut a bolii. De cele mai multe ori însoțește alte manifestări ale LES: leziuni și simptomatologie articulară, cutanată, renală, alopecie, ulcere orale, erupții cutanate, fotosensibilitate, pericardită, splenomegalie, pancitopenie.

Cantitatea de lichid este mică sau moderată, unilaterală, sau bilaterală, în proporții egale. Acumularea sa coincide cu perioadele de exacerbarea a bolii. Nu orice pleurezie care se dezvoltă la un bolnav cu LES este de natură lupică. Acești pacienți sunt predispuși infecțiilor, deci și pneumoniilor și pleureziilor parapneumonice ori tuberculozei pulmonare și pleurale, datorită tratamentului cronic cu corticosteroizi [4].

Radio-imagistic, pleurezia poate sau nu să fie însoțită de alte paternuri: NSIP, UIP, OP, hemoragie difuză alveolară (DAH), pneumonită acută [31], benzi de atelectazie, cardiomegalie datorită fie pericarditei, fie cardiomiopatiei.

Lichidul pleural este sero-citrin, rar sero-hemoragic, cu caracter de exudat. Celularitatea este de 5 000-15 000 celule /mm^3. Neutrofilele sunt predominante în perioada acută, limfocitele și celule mezoteliale se acumulează în evoluție. Complementul și componentele sale (C,C4) în lichidul pleural este scăzut, anticorpii antinucleari (ANA) sunt prezenți. Pot fi prezente celule lupice în lichid. Spre deosebire de pleurezia din PR, Ph-ul pleural este > 7,2, glucoza > 30mg/dL, LDH < 700 UI/L [7].

Biopsia pleurală nu este diagnostică, dar poate ajuta în diagnosticul diferențial (cu pleurezia TB) [4].

Tratamentul este corticosteroid ca în LES, cu răspuns mult mai bun decât în PR. Evoluția pleureziei este favorabilă, cu remitere fără sechele, sub tratamentul specific. Puncții evacuatorii necesită rareori.

Alte cauze, mai rare, de colecții pleurale

Reumatismul articular acut (RAA) rar, poate determina pleurezie. Volumul lichidului este mic sau mediu, uni sau bilateral.

Clinic, poate asocia pericardită, miocardită, pneumonită [4].

Lichidul pleural este sero-citrin, exudat, bogat în limfocite, dar poate prezenta și PMN sau mezotelii.

Tratamentul este cel al RAA, cu evoluție favorabilă și resorbție.

Sindromul Dressler – sau sindromul post „cardiotomie" sau „postinfarct" se caracterizează prin triada: pleurezie, pericardită, pneumonită [4]. Se consideră că are la bază un mecanism autoimun.

Clinic – debut la câteva săptămâni după un eveniment acut cardiac: infarct miocardic, intervenție chirurgicală cardiacă, traumatism toracic, resuscitare cardio-respiratorie, implantare de pace-maker. Cantitatea de lichid pleural, predominent pe stânga, este mică sau moderată, deci sindromul pleural poate fi discret, însă pacientul acuză febră, dureri toracice, semne de pericardită. Se pune problema diagnosticului diferențial cu un nou infarct sau cu TEP.

Enzimele cardiace, traseul ECG exclud un eveniment acut cardiac.

Lichidul pleural, sero-citrin, exudat, nu are ceva caracteristic.

Evoluția este favorabilă sub ***tratament*** antiinflamator, inclusiv cortizonic în formele severe.

Uremia – se însoțește foarte rar de colecții pleurale (3% dintre cazuri). Ulterior, afectarea pleurală este doar sub formă de pleurită fibrinoasă. Se poate însoți și de pericardită. Lichidul este în cantitate de obicei medie sau mare, uni sau bilateral.

Clinic – febra sau subfebrilități, tusea, dispneea, durerea pot releva complicația pleurală [7]. Frecătura pleurală este prezentă. Sindromul pleural clinic și ***radiologic*** este prezent. Pahipleurita, uneori importantă, se poate asocia [1].

Analiza lichidului pleural – macroscopic – aspect sero-citrin, sero-hemoragic sau chiar franc hemoragic. Are caracter de exudat, glucoza normală și citologie cu predominența limfocitară [4].

Trebuie făcut ***diagnostic diferențial*** cu revărsatul pleural la bolnavi cu dializă peritoneală, situație frecvent întâlnită cam după 2 zile de la dializă. Lichidul peritoneal traversează diafragmul și trece în cavitatea pleurală. În acest caz, lichidul pleural este transsudat.

Evoluția este favorabilă, de obicei regresează atât lichidul pleural cât și cel pericardic în urma dializei, care reprezintă ***tratamentul*** acestor colecții. Există însă și cazuri de evoluție spre fibrotorace [1].

Expunerea la azbest. Pleurezia reprezintă una dintre bolile determinate de expunerea la azbest. Are, de obicei o evoluție benignă și necesită o expunere îndelungată de peste 10 ani.

Clinic – sindrom pleural de intensitate de obicei redusă, chiar asimptomatic.

Radiologic – se evidențiază opacități bazale uni sau bilateral, cu caractere lichidiene, uneori însoțite de prezența plăcilor pleurale calcificate, de obicei bilateral.

Lichidul pleural – este sero-citrin sau sero-hemoragic, exudat. Citologia- evidențiază predominență fie a neutrofilelor, fie a monuclearelor, fie a eozinofilelor. Patognomonică este punerea în evidență a „corpilor azbestozici". ***Biopsia*** prin toracocopie poate fi uneori necesară și decelează fibroză a pleurei, corpi azbestozici și fibre de azbest în limfaticele subpleurale. Uneori, corpii azbestozici sunt prezenți în spută sau în lichidul de lavaj bronșiolo-alveolar.

Evoluția este îndelungată, dar poate remite, însa 20% pot evolua spre fibrotorace, iar 5% spre mezoteliom malign [4].

Acești pacienți au și un risc de neoplasm bronhopulmonar mai mare decât al populației generale, mai ales dacă sunt și fumători [1].

Acumulări pleurale post iradiere. Iradierea la nivelul toracelui poate duce, în cazuri rare, la apariția de colecții pleurale, de cele mai multe ori exudate, dar și transsudate. Deseori (dar nu întotdeauna) sunt în cantitate mică, și prezintă numeroase celule mezoteliale.

Apar la mai multe luni post radioterapie pentru tumori toracice, ceea ce impune ***diagnosticul diferențial*** cu o recidivă neoplazică. Acest tip de colecții pleurale însoțesc deseori pneumonita de iradiere și vor dispare spontan în câteva luni [1, 4].

Administrarea anumitor **medicamente** poate avea ca reacție secundară acumulări de lichid pleural: nitrofurantoin, bromcriptina, procarbazina, amiodarona [7], iar hidralazina, difenilhidantoina, procainamida pot determina sindroame lupus-like, însoțite de revărsate pleurale și pericardice minime, tranzitorii.

Colecțiile pleurale în aceste cazuri induse de medicamente sunt, de obicei, exudate, cu predominența

neutrofilelor, a limfocitelor sau a eozinofilelor, sunt uni sau bilaterale, mici, și pot fi însoțite de opacități infiltrative pulmonare. Remit după încetarea administrării medicamentului, mai ales dacă se administrează și cure de corticoizi [4]. O evoluție spre fibroză poate determina methisergide, (medicament antiserotoninic și antimigrenos), dar și aceasta remite după încetarea expunerii [5].

Sarcoidoza – doar 1-2% dintre cazuri pot evolua cu pleurezie.

De obicei, ***lichidul pleural*** este unilateral, exudat, dar poate fi și transsudat, iar volumul este mic, citologia este limfocitară și apare în fazele tardive ale bolii. ***Biopsia pleurală*** poate evidenția granulomul epitelioid fără necroză de cazeificare, caracteristic sarcoidozei [4].

Tratamentul este cel al sarcoidozei, iar evoluția este în paralel cu evoluția acesteia.

Sindromul Meigs – asociază colecție pleurală, ascită, și tumoră ovariană (malignă sau benignă). Este o patologie rară.

Clinic – sindromul pleural este prezent, întrucât lichidul pleural este în cantitate mare, aproape întotdeauna. Secundar acestuia, dispneea este frecventă. De asemenea, scăderea ponderală este un simptom frecvent [33].

Deși unii autori consideră că este un transsudat, inclusiv British Thoracic Society (BTS), există multe date în literatură care consideră că ***lichidul pleural*** în sindromul Meigs poate fi atât exudat cât și transsudat [33]. Este mai frecvent pe partea dreaptă, dar poate fi și bilateral. Citologia este predominent limfocitară, fără celule maligne. Compoziția este asemănătoare lichidului de ascită cu care coexistă, întrucât se consideră că ar exista anumiți „pori" sau „defecte" la nivelul diafragmului, la aceste paciente, prin care comunică cele două cavități: abdominală și pleurală [4].

Tratamentul este cel specific tumorii ovariene, inclusiv ablația acesteia. Prezența sindromului Meigs nu înseamnă neapărat boală malignă avansată și nu exclude tratamentul curativ [33].

Mixedemul – se poate uneori însoți de colecții pleurale, fie exudate fie transudate. În general, se însoțesc și de acumulări de lichid pericardic, caz în care colecția pleurală este transsudat. Dacă apare în absența revărsatului pericardic, colecția pleurală este, în general exudat [4].

Clinic, sindromul pleural și cel pericardic se însoțesc de semnele și simptomele hipotiroidismului, iar ***tratamentul*** este cel al bolii endocrine.

Sindromul unghiilor galbene – boală rară, caracterizată de triada: unghii galbene deformate, îngrosate, cu striații transversale, limfedem, colecție pleurală. Nu întotdeauna toate elementele sunt prezente, motiv pentru care, coroborat și cu raritatea bolii, diagnosticul este dificil de stabilit.

Colecția pleurală poate fi, (mai frecvent), exudat cu predominența limfocitară, dar poate fi și transsudat, uni sau bilateral, de obicei în cantitate mare, dar poate fi și redus cantitativ. Are tendința la refacere dupa evacuare.

Se consideră că mecanismul de producere ține de o hipoplazie a vaselor limfatice, însă nu este o certitudine. Nu există un ***tratament*** specific sau etiologic. Se recomandă evacuarea și, în caz de refacere a unor cantități mari de lichid cu impact asupra simptomatologiei, se propune pleurodeza [1, 4].

Transplantul pulmonar poate fi cauză de acumulări pleurale cu caracter de exudat [12].

Transsudatele

Adesea, transsudatele, denumite și „hidrotorace" sau „hidrotorax" sunt apanajul bolilor extrapulmonare. Mecanismul de formare este reprezentat de trecerea unei mari cantități de lichid printr-un capilar integru, datorită creșterii presiunii hidrostatice și scăderii presiunii coloid-osmotice la nivelul capilarului [34,35].

Transsudate de cauză cardiacă:

a) Insuficiența cardiacă congestivă reprezintă cauza cea mai frecventă de transssudate. În practică, aproape o treime dintre cazuri poate întruni caracteristicile unui exudat, secundar tratamentului diuretic, motiv pentru care, în cazul unei insuficiențe cardiace, în locul criteriilor Light pentru diferențierea transsudat/exudat, s-au propus alte criterii: diferența între valoarea proteinelor în lichidul pleural și valoarea proteinelor plasmatice > 3,1 g/dl și diferența albumină plasmatică, albumină lichid pleural > 1,2 g/dl [36].

Clinic – sindromul pleural se decelează, de obicei în contextul unor APP cardiace; predomină simptomele insuficienței cardiace: dispnee progresivă de efort, uneori chiar ortopnee, edeme periferice, eventual ascită. La examenul obiectiv: tahicardie, diminuarea zgomotelor cardiace sau galop, raluri crepitante, jugulare turgescente, hepatomegalie cu reflux hepato-jugular.

Examenul radiologic – relevă pe lângă opacitatea pleurală cu caractere lichidiene și cardiomegalie și desen interstițial accentuat care denotă stază pulmonară. Lichidul pleural este deseori bilateral, dar poate fi și unilateral, de obicei pe dreapta. Volumul este variabil, însă o diferență mare între cantitatea de lichid între cele două cavități pleurale evocă un alt diagnostic decât insuficiența cardiacă, mai ales dacă nu este prezentă cardiomegalie.

CT toracică relevă edem interstițial sau alveolar și septuri îngroșate.

Diagnosticul se orientează pe criterii clinice, dar și pe valorile crescute ale NT proBNP [37,38].

O cauză relativ frecventă a prezenței transsudatelor la pacienți cardiaci o reprezintă supraîncărcarea hidrică, mai ales la vârstnici, care, fiind adeseori deshidratați (în lipsa aportului hidric per os) necesită administrare de lichide parenteral [1].

Tratamentul este cel al insuficienței cardiace, în primul rând diuretice. Dacă diagnosticul este foarte probabil, puncția poate fi temporizată și încercată proba terapeutică cu diuretice, care poate fi atât de eficientă încât să scadă semnificativ cantitatea de lichid pleural. Puncția pleurală este recomandată în caz de diagnostic incert sau când cantitatea de lichid pleural este foarte mare, în scopul ameliorării dispneei. În formele recurente sau care determină mari cantități lichidiene se poate opta pentru tratament chirurgical prin montarea unui cateter și, eventual, pleurodeza.

b) Pericardita constrictivă se caracterizează prin creșterea marcată a presiunii venoase, ceea ce poate duce la apariția transsudatului pleural. Acesta este frecvent unilateral, de obicei pe dreapta ca în insuficiența cardiacă, dar poate fi și bilateral [1].

c) Obstrucția de venă cavă superioară, ca și obstrucția de diverse cauze a unuia dintre trunchiurile brahiocefalice, determină creșterea presiunii venoase și pot determina, de asemenea, acumularea de lichid pleural. Caracteristicile acestuia sunt asemănătoare cu cele de mai sus.

Obstrucțiile pe vene mai mici nu determină, în general, colecții pleurale datorită multiplelor vase mici, colaterale.

Obstrucțiile venoase pot fi date deseori de trombi, catetere, tumori endo sau exovasculare. Dacă transsudatul pleural este prezent la un pacient cu o tumoră bronho-pulmonară sau mediastinală operabilă, aceasta își păstrează indicația de operabilitate.

Transsudate de cauză hepatică se acumulează în spațiul pleural, în general la pacienți care au și ascită, aceasta fiind premergătoare, de obicei, colecției pleurale. Lichidul de ascită traversează diafragmul prin breșe de la nivelul acestuia, datorită unui gradient presional. Un factor secundar îl constituie presiunea osmotică scăzută la nivelul plasmei, cauzată de hipoalbuminemie [12]. Este motivul pentru care prezența ascitei nu este chiar obligatorie, lichidul pleural putând să se acumuleze și în lipsa acesteia.

Clinic este prezent atât sindromul pleural lichidian cât și semnele și simptomele date de prezența lichidului de ascită. În 80% dintre cazuri, lichidul pleural se acumulează doar pe partea dreaptă [12]. Analiza lichidului pleural relevă transsudat, dar valoarea proteinelor totale este mai mare în lichidul pleural decât în lichidul de ascită [6].

Tratamentul este cel al bolii de bază. Se administrează, obligatoriu, diuretice și este necesar regim hiposodat. Nu se va monta tub de dren în această patologie, deoarece se produce rapid depleție de fluide și, în plus, peretele toracic se vindecă greu secundar extragerii tubului de dren [12].

Transsudate de cauză renală

a) Sindromul nefrotic – se datorează hipoalbuminemiei (secundară proteinuriei masive), care determină scăderea presiunii osmotice, și retenției saline care determină creșterea presiunii hidrostatice. Aceste mecanisme duc la acumularea lichidului în spațiul pleural.

Clinic – edeme moi, albe, caracteristice sindromului nefrotic, însoțesc sindromul pleural lichidian, de obicei bilateral, cu lichid în cantitate moderată.

Tratamentul constă în împiedicarea pierderii proteice urinare, tratamentul bolii de bază și, pentru pacienții înalt simptomatici, pleurodeza.

b) Obstrucția sau leziunea de tract urinar se însoțește de urinom, adică acumulare de urină la nivel retroperitoneal. Deseori, această patologie este iatrogenă, secundară puncției căilor urinare pe cale translombar [1].

Ulterior, acest lichid se acumulează și la nivel pleural [4], trecând , mai probabil, prin limfatice sau prin anumiți „pori" sau „defecte" de la nivelul diafragmului și determinând „urinotoracele" sau „urinotoraxul".

Compoziția lichidului pleural, ca și mirosul acestuia este asemănător urinei. Dozarea creatininei relevă un nivel mai mare al acesteia la nivel pleural față de valoarea serică (creatinina lichid pleural/ creatinina serică > 1) și este înalt specifică pentru diagnostic.

Reprezintă singura cauză de transsudat cu pH și glicopleurie scăzută, fără prezența acidozei (în sânge) și fără hipoglicemie sistemică [12].

c) Dializa peritoneală – lichidul acumulat în cavitatea peritoneală traversează diafragmul datorită gradientului presional. Hipoproteinemia secundară denutriției frecvente la acești pacienți favorizează acumularea de lichid pleural.

Clinic, pe lângă semnele și simptomele bolii de bază, sindromul lichidian este prezent, bilateral, în 88% dintre cazuri [12]. Proteinopleuria < 0,5 g/ dl, glicopleuria 20-200 mg/dl (sau chiar mai mare) cu raport glucoză lichid pleural/glucoză serică > 1 [39,40]. Puncția pleurală este necesară având în vedere diagnosticul diferențial cu uremia (când lichidul pleural este exudat – v. mai sus).

Tratamentul constă în primul rând în întreruperea dializei peritoneale. Drenajul lichidului peritoneal asigură și drenajul pleural. Se poate opta, însă, pentru hemodializă [7].

d) Hemodializa care însoțește insuficiența renală de diverse cauze poate fi uneori însoțită de colecții pleurale. Explicațiile sunt multiple: uremia, supraîncărcarea hidrică, tratamentul anticoagulant (lichid serohemoragic), pleurezii infecțioase sau tuberculoza pleurală [1] (cunoscut fiind faptul că imunosupresia caracteristică acestor pacienți reprezenta o cauză frecventă de declanșare a unei forme de TB pulmonară sau extrapulmonară, inclusiv a pleureziei TB). De aceea, se impune întotdeauna puncția pleurală și stabilirea etiologiei acumulării lichidiene pleurale la pacienții renali.

Fistula pleurală subarahnoidiană – este secundară de obicei unei traume, posibil iatrogenie, în urma căreia se deschide o comunicare între spațiul pleural și cel dural.

Clinic – istoric de traumatism, cefalee, dispnee, semne și simtome de iritație meningeală.

Lichidul pleural este clar, acelular, transsudat cu proteinopleuria < 1 g/dl, LDH cu valori mici, glucoza și pH similar celor serice. Izolarea beta2 transferinei (o proteină care se găsește în LCR) confirmă diagnosticul [12, 41, 42].

Transplantul medular poate fi cauză de colecții pleurale transudative.

Migrarea unui cateter subclavicular, mai rar jugular, la nivelul spațiului pleural face ca, la nivelul acestuia, să se acumuleze lichidul administrat prin cateter. Dispneea apare după acumularea aproximativ a 500-1000 ml lichid în spațiul pleural.

Pleurezia cu eozinofile

Este definită ca acumularea lichidiană cu caracteristici de exudat, însă cu o proporție a eozinofilelor de > 10% din totalul elementelor citologice (însă pot avea până la 80% eozinofile).

Însoțește două grupe de afecțiuni, iar stabilirea categoriei din care face parte bolnavul este primul pas în stabilirea etiologiei:

- Boli care asociază eozinofilie: sindrom Loffler, periarterita nodoasă, chist hidatic, limfom Hodgkin, sindrom CHURG-STRAUSS
- Boli care nu asociază eozinofilie: trombembolism pulmonar, neoplasm bronho-pulmonar, post traumatism toracic, pneumonie bacteriană (pneumococică), rar însoțește și LES, PR, reacții la medicamente, micoze, gripa, amibiaza, excepțional TB în faza de cronicizare [5].

Sindromul Churg-Strauss – este definit de triada: eozinofilie în sângele periferic >1,5 × 10^9 / l (sau >10% din numărul total de leucocite), și vasculită

sistemică (dovedită prin biopsie) care implică două sau mai multe organe extrapulmonare.

Clinic – Sdr. Churg-Strauss trebuie suspectat la pacienții care prezintă hipereozinofilie, astm, infiltrate pulmonare și suspiciuni clinice de vasculită [43].

Astmul este caracteristica unificativă a tuturor pacienților cu Sdr. CHURG-STRAUSS și este frecvent asociat cu rinită alergică (55-70%), polipi nazali și sinuzită.

Apare cu o frecvență egală la ambele sexe, vârsta medie de debut fiind de 40 de ani, dar poate apărea la orice vârstă.

Procesul vasculitic este adesea în afara plămânilor, implicând cel mai frecvent sistemul nervos periferic, inima, pielea, rinichii și tractul gastrointestinal.

Afectarea pulmonara este evidențiată ***radiologic*** prin infiltrate, adesea tranzitorii care pot fi asociate cu revărsări pleurale (în 29% dintre cazuri), efuziuni pericardice, noduli pulmonari, cavități, îngroșarea pereților bronșici și septuri interlobulare îngroșate [43].

Analiza lichidului pleural nu dovedește nimic caracteristic: lichid sero-citrin, cu caracter de exudat și, posibil, cu numeroase eozinofile.

Pleurezia cu colesterol – sau pseudochilotoracele – este, de fapt, una dintre formele de pleurezie descrisă mai sus, de cele mai multe ori TB, PR sau hemotorace, dar care a evoluat cronic, de obicei luni de zile sau peste un an.

Clinic, deseori pacientul este asimtomatic sau oligosimptomatic, având în vedere evoluția cronică, sau pot avea simptomatologia bolii de bază sau cea legată de volumul lichidian. Pahipleurita și calcificările pleurale pot însoți pleurezia.

Lichidul pleural – se caracterizează prin aspectul său „grăsos" sau pseudochilos, alb-gălbui, datorită conținutului bogat în colesterol. Se poate confunda cu chilotoracele sau cu empiemul, însă examenul lichidului pleural relevă exudat, cu colesterol > 200 mg/dl, trigliceride < 110 mg/dl [12, 34, 35], iar ex. microscopic arată cristale tipice de colesterol, leucocite și eritrocite în număr variabil. Cantitatea de colesterol scade după evacuări repetate ale lichidului pleural [5].

Tratamentul este cel al bolii de bază. Reexpansionarea plămânului colabat de multă vreme de către lichidul pleural nu mai este posibilă în urma punctiilor, de aceea uneori se impune tratamentul chirurgical (decorticarea).

Chilotoracele – reprezintă acumularea de limfă în cavitatea pleurală. Afecțiunea se datorează lezării sau compresiei canalului limfatic sau al colateralelor sale.

Anatomic, ductul toracic își are originea la nivelul cisternei Chyli, în spațiul retroperitoneal, în dreptul vertebrei L2. Trece apoi în mediastinul posterior între aortă și esofag și se varsă în unghiul venos stâng, format prin unirea venei subclavie stângă și vena jugulară internă stângă. Canalul toracic drenează limfa din partea inferioară a corpului și din cadranul superior stâng al corpului. Există și un canal toracic drept, mult mai subțire, care drenează limfa din cadranul superior drept al corpului. Volumul chilului este de 1500-2000 ml/zi, dar fluxul său crește în cazul alimentației bogate în grăsimi [7].

Etiologia chilotoracelui este în mare parte traumatică sau obstructivă, foarte rar s-a descris chilotoracele congenital (atrezia sau absența ductului toracic).

Traumatismele care pot determina lezarea ductului toracic sunt determinate de hiperextensia coloanei cervicale toracale, fracturi vertebrale, plăgi penetrante sau chirurgicale, iatrogene (chirurgia esofagului, a vaselor mari, a mediastinului, chirurgia cardiacă).

O altă cauză a chilotoracelui este cea tumorală, care determină obstrucția ductului toracic prin compresiune. Astfel, cel mai frecvent incriminate sunt limfoamele, dar și adenopatii ganglionare mediastinale tumorale. Alte cauze care pot determina obstrucții de duct toracic sau obstrucții venoase, care, retrograd, determină chilotorace: limfangiomatoza, boli granulomatoase sau boli care evoluează cu adenopatii mediastinale (TB, sarcoidoza, histoplasmoza), tromboza de venă subclavie stangă, ciroza hepatică, insuficiența cardiacă congestivă severă. Chilotoracele idiopatic poate atinge până la 15% ditre cazuri [7].

După lezarea ductului toracic, chilul se acumulează întâi în mediastinul posterior, apoi trece în pleura

[5]. Afectarea ductului toracic deasupra vertebrei T5 determină, de obicei, chilotorace drept, iar lezarea ductului toracic sub acest nivel determină chilotorace stâng.

Clinic, pacientul prezintă sindrom pleural, posibil dispnee, subfebră, cu debut la câteva zile după un traumatism, sau după o intervenție chirurgicală, (dar poate fi și la săptămâni sau luni) sau la un pacient cunoscut cu o patologie cronică, tumorală, ciroză hepatică, TB etc. Uneori, rar, se poate însoți de chiloptizie. Colecția pleurală se dezvoltă de obicei unilateral, dar poate fi și bilaterală. Volumul lichidian este mare și se reface dupa evacuare.

Chilul conține o cantitate mare de grăsimi și vitamine liposolubile, proteine, electroliți și limfocite T. Multiple puncții evacuatorii pot determina limfopenie, malnutriție gravă, disfuncție a sistemului imunitar, deshidratare și hipovitaminoză.

Lichidul pleural este turbid, alb-lăptos, opalescent, alcalin (ph > 7,4), inodor, cu caractere de exudat, cu proteine cu valori mari si cu predominență limfocitară. Uneori pot fi prezente leucocite, mai ales în chilotoracele traumatic. Glicopleuria este similară cu glicemia. Lichidul este liber în marea cavitate, nu prezintă cloazonări.

Diagnosticul diferențial, dupa puncție, se impune cu empiemul și cu pseudochilotoracele întrucât sunt asemănătoare macroscopic.

Astfel, prin centrifugare, în empiem, lichidul devine clar (întrucât turbiditatea acestuia se datorează resturilor celulare care sunt înlăturate prin centrifugare), pe când chilotoracele nu se limpezește.

În pseudochilotorace (pleurezia cu colesterol), dozarea colesterolului relevă valori foarte mari, iar a trigliceridelor valori mici, pe când în chilotorace e exact invers: valori mari de trigliceride (> 110 mg/dl) și chilomicroni, și valori mici de cholesterol [7]. În chilotorace, raportul trigliceride serice/trigliceride lichid pleural este > 1, iar raportul colesterol lichid pleural/colesterol seric este < 1 [44].

Colorația Sudan III evidențiază bule de grăsime în lichidul chilos, dar nu și în cel pseudochilos.

Un test care se poate face este ingestia de grăsimi (unt) care conține un colorant iodofil. Acesta se regasește în lichidul pleural, după câteva ore, în chilotorace, dar nu colorează lichidul în pseudochilotorace [4].

Tratament – este foarte importantă stabilirea cauzei chilotoracelui. Tratamentul este în primul rând cel al cauzei. Uneori, prin tratamentul afecțiunii maligne, prin chimioterapie sau radioterapie, se poate opri și acumularea chilului. Toracocentezele repetate, evacuatorii vor fi efectuate doar în scop de reducere a simptomelor (dispnee, ameliorarea saturației în O_2). Dacă pacientul dezvoltă insuficiență respiratorie sau este foarte simptomatic se va încerca pleurodeza.

Tratamentul chilotoracelui traumatic este, inițial conservator, cu dieta săracă în grăsimi, repaus fizic, alimentație parenterală. Punctiile se fac doar de necesitate. Se încearcă astfel reducerea fluxului de limfă prin canalul toracic și închiderea spontană a acestuia. Daca acest lucru nu se întâmplă și cantitatea de lichid pleural se menține crescută, după câteva săptămâni se impune intervenția chirurgicală, clasic sau toracoscopic, și se încearcă ligaturarea ductului toracic. Dacă sediul leziunii nu poate fi detectat sau dacă revărsatul chilos este bilateral, se va ligatura ductul toracic cât mai jos, lângă diafragm [5].

BIBLIOGRAFIE

1. Mihăescu T, Grigoriu BD, Mitrofan C. Patologie pleurală
2. Dumitrașcu DL, Fodor D, Albu A. Semiologie Medicală
3. Daley BJ, Mancini MC. Pneumothorax. In: Pneumothorax. New York, NY: WebMD.http://emedicine.medscape.com/article/424547-overview#a5. July 20, 2016. Accessed December 7, 2016
4. Bogdan MA. Pneumologie
5. Paun R. Tratat de medicină internă vol.1. Bolile Aparatului Respirator
6. Ionescu C. Bolile pleurei
7. Gherasim L. Medicină Internă vol. I, Bolile aparatului respirator și reumatice.
8. European Respiratory Journal 2020 55: 1900953; DOI: 10.1183/13993003.00953-2019. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma Arnaud Scherpereel, Isabelle Opitz, Thierry Berghmans, Ioannis Psallidas, Markus Glatzer, David Rigau, Philippe Astoul, Servet Bölükbas, Jeanette Boyd, Johan Coolen, Charlotte De Bondt, Dirk De Ruysscher, Valerie Durieux, Corinne Faivre-Finn, Dean Fennell, Francoise Galateau-Salle, Laurent Greillier, Mir Ali Hoda, Walter Klepetko, Aude Lacourt, Phil McElnay, Nick A. Maskell, Luciano Mutti, Jean Claude Pairon, Paul Van Schil, Jan P. van Meerbeeck, David Waller, Walter Weder, Giuseppe Cardillo, Paul Martin Putora
9. Bueno R, Stawiski EW, Goldstein LD, et al. Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutati-

ons, gene fusions and splicing alterations. Nat Genet 2016;48:407-416. doi:10.1038/ng.3520 CrossRefPubMedGoogle Scholar

10. Yap TA, Aerts JG, Popat S, et al. Novel insights into mesothelioma biology and implications for therapy. Nat Rev Cancer 2017;17:475-488. doi:10.1038/nrc.2017.42 CrossRefGoogle Scholar

11. Maxim LD, Niebo R, Utell MJ Are pleural plaques an appropriate endpoint for risk analyses? Inhal Toxicol 2015;27:321-334. doi:10.3109/08958378.2015.1051640 CrossRefPubMedGoogle Scholar

12. Constantin A, Macri A, Mihalțan F. Pleureziile – o provocare diagnostică – Viața Medicală II

13. Falguera M, Carratalà J, Bielsa S, et al. Porcel Predictive factors, microbiology and outcome of patients with parapneumonic effusion European Respiratory Journal 2011 38: 1173-1179; DOI: 10.1183/09031936.00000211

14. Hassan M, Cargill T, Harriss E, et al. The microbiology of pleural infection in adults: a systematic review -European Respiratory Journal 2019 54: 1900542; DOI: 10.1183/13993003.00542-2019

15. Bedawi EO, Hassan M, Rahman NM Recent developments in the management of pleural infection: a comprehensive review. Clin Respir J 2018; 12: 2309-2320

16. Metlay JP, Schulz R, Li YH, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community acquired pneumonia. Arch Intern Med 1997;157:1453-1459. CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar

17. José M. Porcel. Pleural diseases and COVID-19: ubi fumus, ibi ignis -European Respiratory Journal 2020 56: 2003308; DOI: 10.1183/13993003.03308-2020

18. Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on reporting chest CT findings related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA – Secondary Publication. J Thorac Imaging 2020; 35: 219-227. doi:10.1097/RTI.0000000000000524 PubMedGoogle Scholar

19. Momtazmanesh S, Shobeiri P, Hanaei S, et al. Cardiovascular disease in COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 10,898 patients and proposal of a triage risk stratification tool. -Egypt Heart J 2020; 72: 41. doi:10.1186/s43044-020-00075-z CrossRefGoogle Scholar

20. Shafi AMA, Shaikh SA, Shirke MM, et al. Cardiac manifestations in COVID-19 patients-A systematic review.- J Card Surg 2020; 35: 1988-2008. doi:10.1111/jocs.14808 Google Scholar

21. Mei F, Bonifazi M, Menzo S, et al. First detection of SARS-CoV-2 by real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay in pleural fluid. Chest 2020;158:E143-E146. doi:10.1016/j.chest.2020.05.583. Google Scholar

22. Turriziani O, Sciandra I, Mazzuti L, et al. SARS-CoV-2 diagnostics in the virology laboratory of a University Hospital in Rome during the lockdown period. J Med Virol 2020; in press [https://doi.org/10.1002/jmv.26332]. doi:10.1002/jmv.26332 Google Scholar

23. Altmayer S, Zanon M, Pacini GS, et al. Comparison of the computed tomography findings in COVID-19 and other viral pneumonia in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol 2020; 30: 6485-6496

24. Vijayan VK. How to diagnose and manage common parasitic pneumonias. Curr Opin Pulm Med 2007;13:218-224. CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar

25. Protozoa in respiratory pathology: a review R. Martínez-Girón, J. G. Esteban, A. Ribas, L. Doganci European Respiratory Journal 2008 32: 1354-1370; DOI: 10.1183/09031936.00022008

26. García Uribe JA, Padua Gabriel A, Quintana O, García Vázquez A, de la Escosura G. 3 cases of hematogenous lung abscess of amebic origin. Rev Invest Clin 1991; 43; 264-268

27. Lichtenstein A, Kondo AT, Visvesvara GS, et al. Pulmonary amoebiasis presenting as superior vena cava syndrome. Thorax 2005;60:350-352

28. Landay MJ, Setiawan H, Hirsch G, Christensen EE, Conrad MR. Hepatic and thoracic amebiasis. Am J Roentgenol 1980;135:449-454. PubMedWeb of ScienceGoogle Scholar

29. Huch Boni RA, Peter J, Marincek B. Amebic abscess of the liver manifested by „hemoptysis": US, CT and MRI findings. Abdom Imaging 1995;20:214–216.CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar

30. Blayac PM, Maubon A, Ferru JM, Berges P, Reynaud D, Rouanet JP. -Hepatic abscess with hepato-bronchial fistula. J Radiol 1997;78:469-471. PubMedWeb of ScienceGoogle Scholar

31. Tracy J. Doyle Paul F. Dellaripa -Lung Manifestations in the Rheumatic Diseases CHESTVol. 152 Issue 6p1283-1295 Published online: May 25, 2017

32. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. Semin Arthritis Rheum. 2006;35(6): 368-378

33. Krenke R et al. Pleural Effusion in Meigs' Syndrome – transudate or exudate? Systemic Review of the Literature. Medicine. 2015;94(49): e2114

34. Murray J. F, Nadel J.A, Textbook of Respiratory Medicine, ediția 6, 2016, vol.1, pag.1396-1487

35. Gripii M.A, Elias J.A, Fishman's, Pulmonary Diseases and Disorders, ediția 5, 2015 pag.1164-1214

36. Morales-Rull JL, Bielsa S, Conde-Martel A. Pleural effusion in acute decompensated heart failure: Prevalence and prognostic implications, Eur.J Intern Med. 2018

37. Surinder J, Swiston J. Diagnostic accuracy of pleural fluid NT-proBNP for pleural effusions of cardiac origin: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulmonary Medicine. 2010, vol. 10:58

38. Kolditz M. Halank M. High diagnostic accuracy of NT-proBNP for cardiac origin of pleural effusions Eur Respir J. 2006; 28:144-150

39. Ing A, Rutland J, Kalowski S, Spontaneous resolution of hydrotorax in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Nephron. 1992;61:247

40. Chow KM, Szeto CC, Wong TY, Li PK. Hydrotorax complicating peritoneal dialysis: diagnostic value of glucose concentration in pleural fluid aspirate. Perit Dial Int. 2002;22:525

41. Assietti R, Kibble MB, Bakay RA. Iatrogenic cerebrospinal fluid fistula to the pleural cavity: case report and literature review. Neurosurgery. 1993; 33:1104

42. Lloyd C, Sahn SA, Subarchnoid pleural fistula due to penetrating trauma: case report and review of the literature. Chest. 2002; 122:2252

43. Matthew Conron, Huw L C Beynon- Churg-Strauss syndrome Thorax Oct 2000, 55 (10) 870-877; DOI: 10.1136/thorax.55.10.870

44. Romero S, Martín C, Hernandez L, Verdu J, Trigo C, Perez-Mateo M, Alemany L. Chylothorax in cirrhosis of the liver: analysis of its frequency and clinical characteristics. Chest. 1998;114(1):154-9

26

TUMORI TORACICE

Andrei Leșan

Tumorile pulmonare reprezintă o diviziune celulară anormală în țesutul pulmonar sau în căile aeriene. Histopatologic există două tipuri de tumori: maligne și benigne.

Din punct de vedere epidemiologic, cancerul pulmonar a avut o evoluție impresionantă dea lungul timpului, fiind considerat o boală rară la începutul secolului XX, însă la mijlocul anilor '80 a devenit cancerul cu cea mai mare incidență la nivel mondial. În zilele noastre este considerat încă o provocare medicală care implică costuri financiare și sociale ridicate.

Tumori pulmonare maligne

Cancerul bronhopulmonar (CBP) reprezintă o neoplazie tot mai des diagnosticată în România, precum și în lume. În ultimul deceniu incidența CBP a suferit o transformare dramatică, acesta ajungând de la o boală aproape necunoscută la una dintre cele mai mari probleme de sănătate la nivel global, cu precădere în țările vestice. În ceea ce privește distribuția pe sexe, în majoritatea țărilor dezvoltate incidența la sexul masculin s-a nivelat, ba chiar a început să scadă, pe când în rândul femeilor a suferit o creștere, din cauza faptului că în zilele noastre femeile utilizează tutunul aproximativ la fel de mult ca și bărbații.

Factori de risc. Cu toții suntem predispuși cancerului pulmonar însă unii factorii de risc cresc considerabil șansă de apariție a acestuia. Aceștia sunt diferiți în funcție de tipul de cancer. Anumiți factori de risc, cum ar fi fumatul (în peste 90% din cazuri), ar putea fi modificați. Componentele genetice sau vârstă reprezintă factori care nu pot fi modificați [1,2].

a) Factori de risc care pot fi modificați

Fumatul activ – repezintă de departe cel mai important factor de risc în apariția CBP. Există numeroase studii care atestă și confirmă legatura directă dintre fumul de țigară și apariția CBP, însă cel mai cunoscut studiu a debutat în 1951 pe o perioadă de 13 ani în Marea Britanie, subiecții fiind 40 000 de medici. La sfârșitul studiului, în anul 1964 existau deja dovezi clare a legăturii dintre fumatul de țigarete și decesele cauzate de CBP. Riscul de apariție a CBP crește cu numărul de țigări fumate și este direct proporțională cu perioada de timp în care pacientul a fost fumător, fiind mai mare la pacienții care au început să fumeze la o vârstă tânără. Termenul de pachete-an (PA) este utilizat pentru a cuantifica această combinație a factorilor de risc, 1 pachet/ an egalând 20 de țigarete/zi/an. La pacienții care devin nefumători, riscul apariției cancerului începe să scadă imediat, însă sunt nevoie de aproape

15 ani pentru ca acest risc sa se apropie de cel al nefumătorilor. Incidența neoplasmului pulmonar este mai mare la pacienții diagnosticați anterior cu alte boli pulmonare asociate fumatului.

Fumatul pasiv (second hand smokers) – se corelează cu aproximativ 1,6% dintre CBP, prin expunerea cronică a unui nefumător la fumul de țigară, iar copii expuși la fumul de țigară au un risc de 3,7% mai mare de a dezvolta un neoplasm pulmonar la maturitate.

Expunerea profesională – Radiațiile ionizante reprezintă uneori cauza apariției CBP ocupațional. Printre primele exemple se află minerii expuși la argint, cupru, cobalt, bismut, fier și mai recent uraniu care ulterior au dezvoltat ceea ce în secolul XIX a fost recunoscut ca fiind neoplasm pulmonar. Se estimează că aproximativ 50% dintre acești muncitori au decedat din această cauză, timpul de apariție al tumorii din momentul începerii muncii în mină fiind de aproximativ 17 ani. Apariția cancerului pulmonar se datorează expunerii minerilor la doze mari de radiații ionizante sub forma de radon (gaz), acesta fiind emis de către rocile exploatate. Există însă o incidență crescută a carcinomului la pacienții tratați cu radiații, de exemplu în spondilita anchilozantă sau în neoplasmul mamar.

Azbestul și carcinomul pulmonar se află în legatură puternică, fapt demonstrat pentru prima dată în anul 1955. Deși expunerea la acest element este mai des asociată cu apariția mezoteliomului, totuși în cantități mari, pe o durată lungă de expunere, azbestul este responsabil de apariția carcinomului mai degrabă decât a mezoteliomului. Fumatul activ de țigarete este un important cofactor de risc, astfel că la un fumător expus la azbest riscul de apariție a CBP este de 53 ori mai mare decât al unui nefumător cu aceeași expunere. Riscul scade la cei care renunță la fumat. O metodă practică de prevenție a apariției CBP este eliminarea sau scăderea expunerii la azbest sau la fumul de țigară.

Alte chimicale industriale în afară de azbest și radiații ionizante sunt recunoscute în număr de șase: nichelul, hidrocarburile poliaromatice, clorura de vinil, arsenicul, cromul și eterul clormetilic. Mulți alți agenți chimici sunt presupuși promotori ai CBP, printre care se află și formaldehida, cadmiul și dioxinele.

Alimentația – consumul crescut de carne roșie corelat cu un aport scăzut de legume și fructe, favorizează apariția cancerului pulmonar.

Poluarea atmosferică, regăsită în proporție mult mai mare în mediul urban comparativ cu mediul rural, s-a dovedit că poate creste riscul dezvoltării CBP cu 10-40%. Poluarea din aerul înconjurător este dată predominant de cauze artificiale și anume emisiile generate de transportul rutier, activități industriale, fumul emis din combustia biomasei (focul din sobe, focul agricol sau cel din grădini) [1,2].

b) Factori de risc care pot fi modificați

Vârsta – în general apariția CBP apare la persoanele de vârstă înaintă. În cazuri mai rare este depistat sub 50 de ani.

Factori genetici – rudele de gradul I ale persoanelor care au dezvoltat deja un tip de cancer pulmonar, au un risc mai crescut fata de restul populației, indiferent dacă persoana a fumat sau nu.

Patologiile bronhopulmonare preexistente – precum bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC), tuberculoza, azbestoza benignă, bolile pulmonare interstițiale difuze care prezintă un risc crescut de asociere a unui cancer pulmonar. *Fibroza pulmonară* idiopatică asociază un risc mai mare de 14 ori de apariție a cancerului pulmonar, risc asemănător azbestozei. Deși există încă întrebări legate de implicarea fibrozei pulmonare idiopatice în CBP, la nivel mondial s-au raportat multiple cazuri în care modificările atipice epiteliale/ displazia epitelială (leziuni precanceroase) dată de fibroza pulmonară idiopatică au evoluat în timp, spre leziuni maligne invazive. Majoritatea adenocarcinoamelor evidențiază afectare pleurală prin împingere, datorită cicatricilor centrale care se presupune că ar reprezenta *cicatrici canceroase*, ceea ce înseamnă că acestea preced și mai ales, predispun la apariția cancerului pulmonar.

Infecțiile virale (virusurile oncogenice) participă la oncogeneză prin transcrierea ARN-ului genomului viral în genomul AND al gazdei de către enzima revers transcriptaza. Secvențele ADN transcrise de către oncogenele virale sunt identice cu secvențele ADN ale celulelor la majoritatea speciilor animale și se presupune că ar avea același potențial de afectare a dezvoltării maligne precum oncogenele

celulare. *Virusul Epstein-Barr* a fost asociat cu carcinomul limfoepiteliom-like, o formă rară de cancer pulmonar, descoperit predominant la asiatici. Există o incidență crescută a CBP în cadrul bolii *SIDA*, dar această legătură nu a fost clar stabilită.

Mai recent, s-a evidentiat o conexiune între HPV (human papillomavirus) și geneza cancerului scuamos, la un număr de cazuri mai redus.

La pacienții cu fibroza pulmonară idiopatică și cancer pulmonar asociat s-a identificat infecția cu virusul TTV (Torque Teno Virus), descoperit relativ recent.

Alte exemple asociate cu CBP sunt subtipurile din familia polyomavirusurilor umane (PVAN) cum ar fi BKV (Polyomavirus hominis1) sau virusul JCV (John Cunningham virus), citomegalovirusul (CMV) și polyiomavirusul simian 40 (SV40) [3].

Carcinogeneza. Clasificarea histologică este esențială pentru a înțelege caracteristicile distinctive biologice si genetice, în funcție de subtipul predominant cantitativ al tumorii.

La originea carcinogenezei se află leziuni genetice non-letale numite mutații, care pot fi dobândite prin acțiunea factorilor de mediu (expunerea la noxe respiratorii, substanțe chimice, radiații, infecții) sau pot fi moștenite ereditar.

Ipoteza genetică a cancerului evidențiază faptul că o formațiune tumorală apare în urma expansiunii clonale a unei singure celule progenitoare care a acumulat mutații (tumori monoclonale). Există patru clase de gene reglatoare care au ca țintă leziunile genetice: *proto-oncogenele* (stimulează creșterea), *gene supresoare tumorale* (inhibă creșterea), *gene responsabile de reglarea morții celulare programate* (apoptoză) și *gene implicate în repararea ADN*-ului.

Oncogenele reprezintă versiuni mutante ale proto-oncogenelor care nu necesită semnale normale de creștere și functionează în mod autonom.

Carcinogeneza reprezintă un proces multifazic rezultat în urma acumulării a multiple anomalii genetice care împreună dau naștere *fenotipului* transformat. Majoritatea cancerelor prezintă leziuni precursoare non-neoplazice, care deja posedă mutații indispensabile în stabilirea fenotipului malign, oferindu-le acestor leziuni un avantaj selectiv. *Selecția negativă* este procesul prin care celula malignă elimină modificările nocive noi apărute, iar mutațiile care promovează și avantajează proliferarea celulară malignă, persistă printr-un proces de *selecție pozitivă* (selecție darwiniană).

Neoplasmele maligne au diverse particularități clinice cum ar fi creșterea excesivă, capacitatea de metastazare, răspunsul hormonal, cariotipul, capacitatea de a invada regiunile din vecinătate și susceptibilitatea la medicamentele antineoplazice. În timp, tumorile devin mai agresive, dobândind un potențial malign tot mai crescut, fenomen numit progresie tumorală care nu implică doar expansiunea tumorii în volum. Deși tumorile maligne sunt *monoclonale* la origine, ele sunt foarte *eterogene* în momentul diagnosticării clinice. Celulele tumorale sunt supuse unui proces de selecție imună și non-imună, spre exemplu celulele cu antigenicitate crescută sunt nimicite prin procesele de apărare celulară, pe când cele cu necesar redus de factori de creștere trec printr-un proces de selecție pozitivă. În concluzie, odată cu progresia tumorală se acumuleaza anumite *subclone* adaptate, cu capacitate înaltă de supraviețuire, creștere, invazie și metastazare.

Tumorile apărute dupa administrarea chimioterapiei sunt aproape exclusiv rezistente la medicamentele administrate inițial. În acest caz, rezistența dobândită este doar o manifestare a selecției, deoarece subclonele care conțin mutații le oferă rezistență la medicamente, astfel ele supraviețuiesc și sunt incriminate pentru reapariția bolii.

Unul din marile avantaje ale ultimelor decenii în managementul cancerului pulmonar este conceptul de medicină personalizată, unde deciziile terapeutice sunt bazate pe tipul histologic și caracteristicile genetice ale tumorii pacientului. Astfel, diferențierea cancerului non-small cell (NSCLC) de tipul small cell (SCLC/ small cell lung cancer) dar și a subtipurilor acestora, este un punct de importanță critică în conduita terapeutică [1,4]. Până în ultimul deceniu, nu existau indicații terapeutice specifice în urma clasificării subtipurilor de NSCLC (non-small cell lung cancer), așadar puțină atenție a fost oferită diferențierii adenocarcinomului de cel scuamos. Această situație s-a schimbat dramatic odată cu

descoperirea unor opțiuni terapeutice specifice și aprobate doar dupa stabilirea subtipului histologic. Descoperirea mutațiilor genetice cum sunt cele ale genelor receptorilor factorului de crestere epidermal (EGFR/ epidermal growth factor receptor), ale kinazei limfomului anaplazic (ALK/anaplastic lymphoma kinase) si strategiile terapeutice tintite cu inhibitori ai EGFR si ALK la pacientii cu cancer pulmonar în stadii avansate, au revolutionat managementul clinic si terapeutic in CBP. Testarea moleculară este o investigație de mare utilitate după stabilirea subtipului histopatologic.

Clasificarea morfopatologică a CBP

Cancerul pulmonar este clasificat din punct de vedere morfopatologic in 4 tipuri - carcinomul cu celule mici, scuamos, adenocarcinom si carcinomul cu celule mari. Analizele genetice și moleculare au aratat anumite caracteristici distinctive între subtipuri. În mod particular, adenocarcinomul poate fi divizat mai departe în mai multe subtipuri. Tehnici complexe ale analizelor genomice sunt acum disponibile, însa datele clinicopatologice rămân extrem de importante în stabilirea prognosticului. Cu toate acestea, utilitatea clinică a markerilor moleculari devine tot mai crescută și mai utilizată global.

a) Carcinomul scuamos (epidermoid) reprezintă aproximativ 25-30% din totalul cancerelor pulmonare si este corelat cu un istoric de tabagism cronic, fiind tipul cel mai întâlnit la bărbați dar apare și în rândul femeilor. Este o tumoră epitelială malignă care prezintă un anumit grad de keratinizare sau este nediferențiat din punct de vedere morfologic însă exprimă markeri imunohistochimici de diferențiere a celulelor scuamoase. Este localizat predominant central sau la nivelul bronhiilor principale, invadează pereții bronșici în profunzime și se extinde în parenchimul pulmonar, țesutul peribronșic sau ganglionii limfatici. Acesta se poate prezenta asemănător metastazelor pulmonare ale altor carcinoame, punând astfel probleme de diagnostic. Carcinoamele scuamoase sunt tumori agresive cu o extindere rapidă, prezintă metastazare la distanță, caracteristici similare celorlalte carcinoame non micro celulare.

În special în cazul tumorilor cu localizare periferică și creștere nodulară, prezintă o tendință la necrozare, iar ulterior formează cavități pulmonare „caverna in chenar", cu peretii grosi. Nu prezintă calcifieri. Diagnosticul diferențial al leziunilor cavitare pulmonare se face in primul rand cu caverna /tuberculoza pulmonară, abcesul pulmonar, chistul hidatic pulmonar suprainfectat, aspergilomul pulmonar, dar și cu alte patologii: bula de emfizem, metastaze, limfangioleiomiomatoza, sclerodermia, granulomatoza cu poliangeită, poliartrita reumatoidă, sarcoidoza sau embolie septică pulmonară. Cancerul scuamos poate da ca și complicații bronhopneumonia, atelectazia sau pneumonia lipoidă. Din punct de vedere al prognosticului, acesta depinde în totalitate de scorul de performanță al pacientului, stadializarea clinică a tumorii, un stadiu avansat având un prognostic mai puțin favorabil (fig. 26.1, 26.2).

b) Adenocarcinomul reprezintă aproximativ 40% din cancerele pulmonare, apare în special la femei, fiind cel mai comun tip de cancer pulmonar (44%) dar poate apărea și la bărbați, in special cei sub 50 de ani, fumători sau nefumatori. Este o tumoră epitelială malignă cu diferențierea celulelor glandulare, producție excesivă de mucină sau cu supraexpresia markerilor celulelor pneumocite. Din punct de vedere macroscopic se prezină ca o masa lobulată de culoare alb-cenușie, asociat uneori cu cicatrici impregnate de pigment antracotic; prezintă creștere predominant lepidică sau solidă cu expresia markerilor penumocitelor sau a mucinei. Localizat predominant periferic, adenocarcinomul se prezintă ca o formațiune unică, de dimensiuni mici, poate invada structurile vasculare, stromale sau pleurale din vecinatate. Diseminarea extratoracică este rapidă (ficat, suprarenale, creier, os). Intre subtipurile adenocarcinomului, se identifica: papilar, acinar, bronhioloalveolar, cel solid mucinar si mixt. Subtipul solid si micropapilar prezintă un prognostic rezervat (fig. 26.3, 26.4).

c) Carcinomul cu celule mici (microcelular) reprezintă 10-15% din tumorile primare ale plămânului cu origine în celulele cu activitate *neuroendocrină* din mucoasa bronșică, mai exact celulele Kulchitzky. Se dezvoltă în bronșiile mari, central și este asociat cu expunerea la sunstanțe nocive respiratorii, în special fumul de țigară. Deosebirea

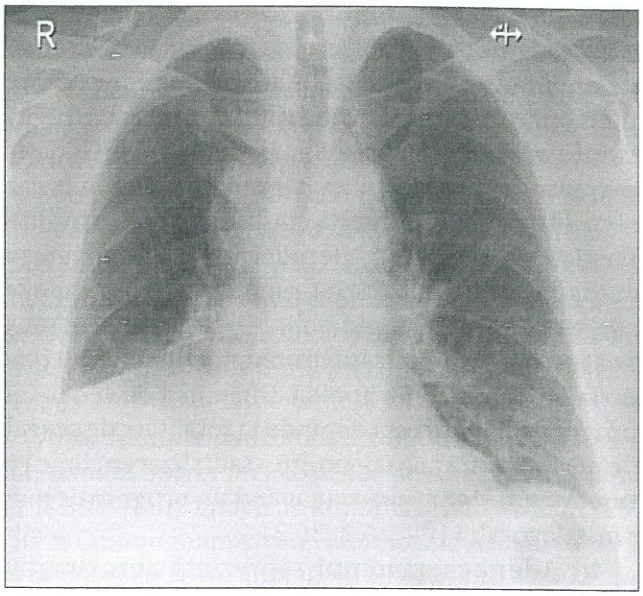


Fig.26.1. Carcinom scuamos lob inferior drept (sursa imaginii: Spitalul Clinic de Pneumologie „Leon Daniello", Cluj-Napoca, 2021)

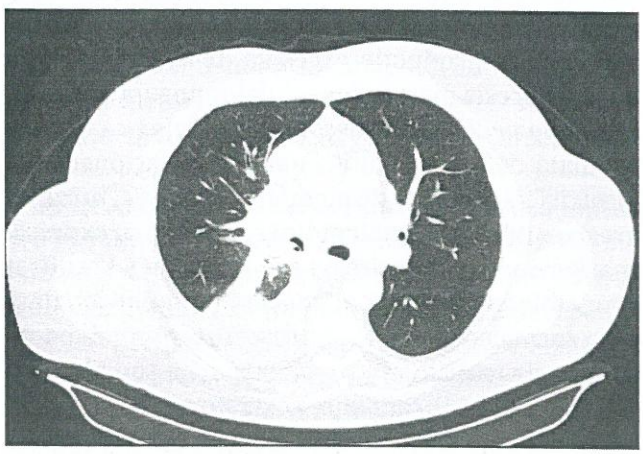


Fig.26.2. Carcinom scuamos lob inferior drept (sursa imaginii: Spitalul Clinic de Pneumologie „Leon Daniello", Cluj-Napoca, 2021)

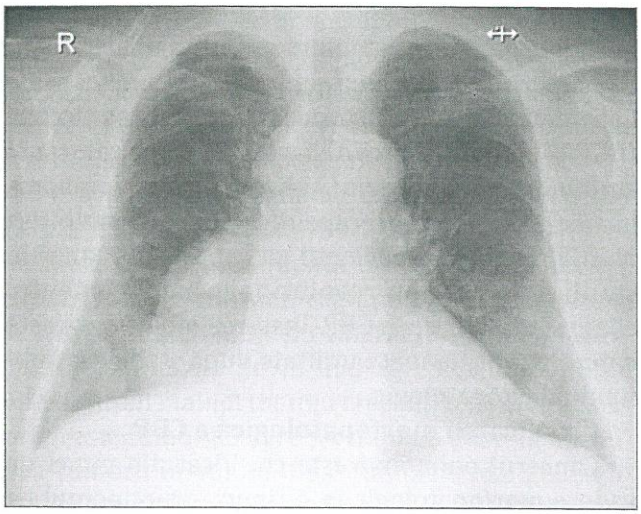


Fig.26.3. Adenocarcinom lob inferior drept (sursa imaginii: Spitalul Clinic de Pneumologie „Leon Daniello", Cluj-Napoca, 2021)

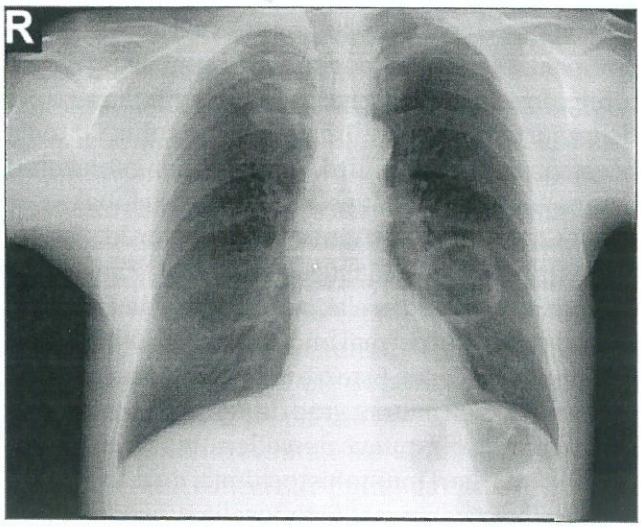


Fig.26.4. Adenocarcinom si abces pulmonar parahilar stâng (sursa imaginii: Spitalul Clinic de Pneumologie „Leon Daniello", Cluj-Napoca, 2021)

față de celelalte tipuri histologice este agresivitatea mare a tumorii, cu un ritm de creștere foarte rapid și diseminare rapidă pe cale limfatică și mai ales hematogenă. Histopatologic, reprezintă un conglomerat de celule mici, citoplasma saracă, margini prost definite, bogate cromatic (celule albastre), care sintetizeaza o gama largă de compuși (keratină, neurofilamente, bombezina, calcitonina, hormoni polipetidici incriminati in sindroamele paraneoplazice). Metastazarea se produce foarte rapid în special în ficat, SNC, os, suprarenale, pancreas si rinichi. În momentul diagnosticarii, boala este foarte avansată, tumora fiind de obicei nerezdecabilă dar sensibilă la radio- și chimioterapie (fig. 26.5, 26.6).

d) Carcinomul cu celule mari (macrocelular) este tipul histologic cel mai puțin întâlnit, aproximativ

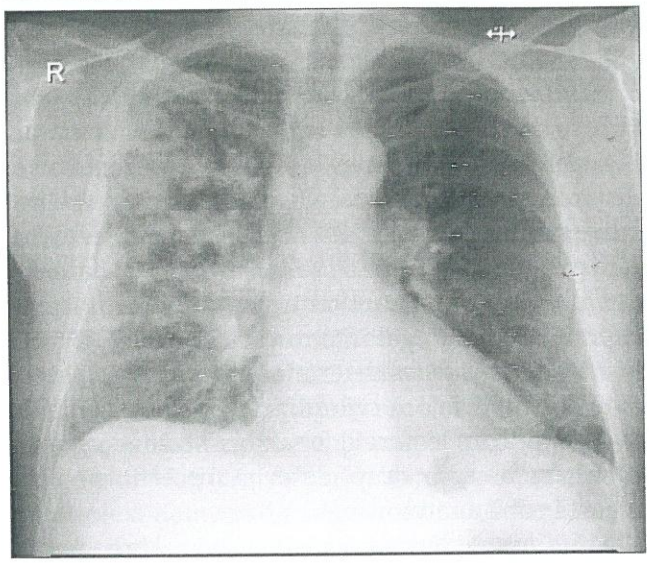


Fig.26.5. Carcinom cu celule mici plămân drept (sursa imaginii: Spitalul Clinic de Pneumologie „Leon Daniello", Cluj-Napoca, 2021)

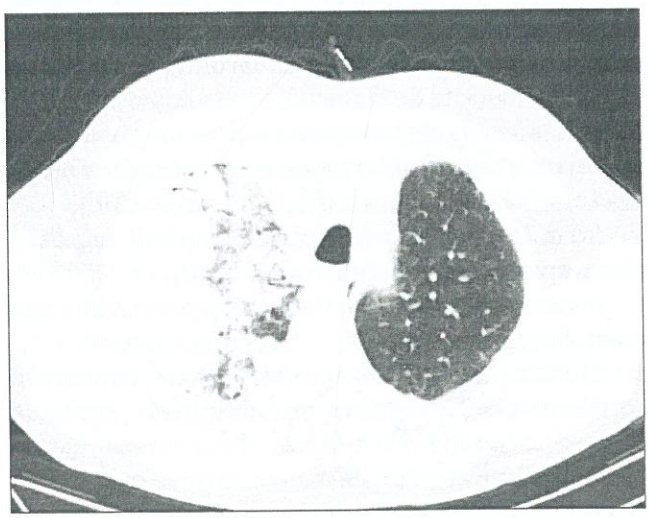


Fig.26.6. Carcinom cu celule mici plămân drept (sursa imaginii: Spitalul Clinic de Pneumologie „Leon Daniello", Cluj-Napoca, 2021)

80-85% din tumorile pulmonare. Își are originea în glandele mucoase bronșice, mai ales în bronșiile periferice. Cel mai frecvent se prezintă ca o tumoră periferică (bronhiile periferice), circumscrisă, fermă, albicioasă, de dimensiuni mari, necrotică, cu agresivitate medie și posibilități de rezecție chirurgicală. Sunt tumori alcătuite din mai multe straturi de celule maligne mari, deseori asociate cu arii de necroză și pot secreta substanțe hormone-like care duc la apariția sindroamelor paraneoplazice. Substanțele acționează ca un trigger asupra sistemului imun cu scopul de a ataca celulele din corp. Ca și opțiuni chirurgicale putem menționa rezecția în scop curativ, lobectomia si pneumonectomia. Evoluția este asemănătoare cu a carcinomului pavimentos, cu excavare și diseminare hematologică relativ tardivă, în comparație cu cele small-cell (fig. 26.7, 26.8) [14,15].

Tabloul clinic. CBP prezintă un tablou clinic lipsit de semne patognomonice dar influențat de tipul histopatologic al tumorii. În majoritatea cazurilor este diagnosticat tardiv și în mod accidental în urma unui examen radiologic toracic (15% din cazuri)

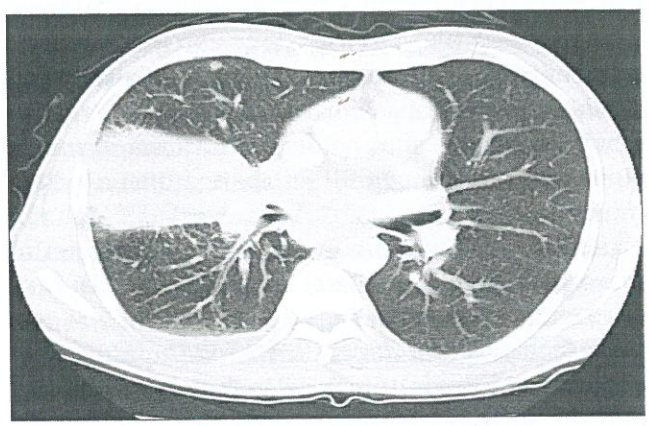


Fig.26.7. Carcinom cu celule mari, lob mediu (sursa: Radiopaedia.org)

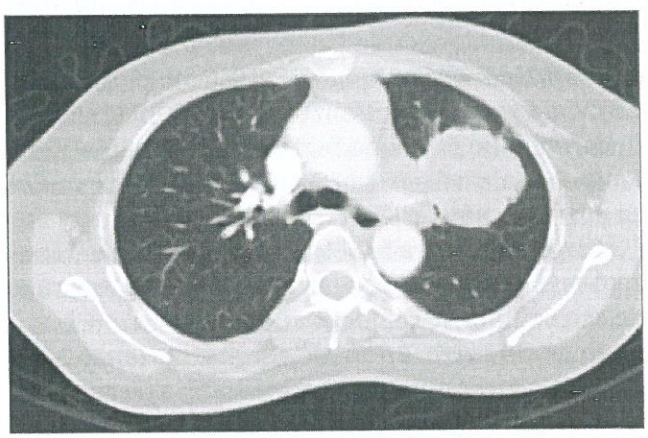


Fig.26.8. Carcinom cu celule mari, lob superior stâng (sursa: Radiopaedia.org)

sau în urma apariţiei un simptom nou/înrăutăţirea simptomatologiei deja existente.

Manifestările clinice generale sunt nespecifice şi pot apărea în orice context tumoral sau non-tumoral. Printre acestea se numără scăderea în greutate, febra, astenia sau anorexia.

a) Simptome şi semne determinate de invazie locală (leziune pulmonară primară)

Manifestările clinice locale apar datorită obstrucţiei căilor aeriene mari care duc la tuse, dispnee, durere toracică şi febră (postobstructivă), limfangită carcinomatoasă şi uneori atelectazie de compresiune.

Tusea – apare in aproape 75% din cazuri la momentul diagnosticului si poate fi rezultatul invaziei endobronsice/parenchimatoase a tumorii primare sau mărirea in volum a nodulilor limfatici. Acest simptom este frecvent asociat cu carcinomul scuamos central dar poate sa apară si in celelalte tipuri.

Hemoptizia – aproxim 5% din pacientii care prezintă hemoptizie si o radiografie toracică normală, sunt diagnosticati cu CBP. Ea apare atunci când tumora este ulcerantă, însă nu este severă, decât atunci când, în rare cazuri, tumora erodează un vas arterial mare, producându-se astfel hemoragie masivă care duce la deces prin asfixie.

Discomfort sau durere toracică – apare atunci când avem invazie tumorală în cutia toracică sau peretele toracic (50% din cazuri).

Afectarea pleurală – extinderea locală a tumorii poate produce în anumite cazuri durere de tip pleuritic cu caracter de ingroşare a pleurei (pahipleurită) sau de acumulare de secreţie lichidiană (pleurezie);

Dispneea – prezentă in 25-40% din pacientii cu CBP. Cauzele pot fi obstructie intraluminală, atelectazie, embolie pulmonară, pleurezie, pneumotorax, tamponada cardiaca sau prin pareza diafragmului ca urmare a afectării nervului frenic.

Disfonia – apare in 5% din cazuri, de obicei cauzată prin compresiunea nervului laringeu recurent de catre tumorile cu debut pe stanga.

Expectoraţia apoasă/mucopurulentă – în cantităţi mari este ocazional întâlnită la pacienţii cu adenocarcinom in-situ sau adenocarcinom mucinos cu predominanţă lepidică [6,7].

b) Manifestările clinice determinate de invazia mediastinală

Sindromul de venă cavă superioară – 75% din cazuri; apare secundar compresiei extrinseci sau invaziei tumorale directe. Pacienţii pot prezenta tuse, dispnee, disfagie, cefalee, edem în pelerină şi edem/congestie facială (pletoră). Acesta este mai frecvent la pacienţii cu SCLC (small cells lung cancer) datorită dezvoltării predominant central, iar tratamentul presupune amplasarea de stenturi sau by-pass venos.

Invazia nervoasă determină *pareza diafragmului* datorită implicării nervilor frenici, în special în partea dreaptă, unde nervul frenic are strânse legături cu hilul pulmonar drept datorită trecerii sale prin această zonă anatomică.

- *Sindromul Horner* regăsit în special la tumorile cu localizare apicală (NSLC), se caracterizează prin anhidroză unilaterală, enoftalmie, mioză şi ptoza unilaterală.
- *Sindromul Pancoast* poate să apară în contextul invaziei plexului brahial, a vertebrelor sau coastelor cu apariţia durerii la nivelul umărului şi membrului superior, însoţite de slabiciune musculară sau chiar atrofie musculară ipsilaterală.

Invazia nervului laringeu recurent care se poate traduce prin disfonie.

Invazia esofagului poate determina disfagie sau chiar apariţia unei fistule traheobronşică.

Invazia pericardului determină pericardită sau tamponadă cardiacă.

c) Manifestări clinice de invazie tumorală la distanţă. Cancerul bronhopulmoanr poate să afecteze aproape orice organ al corpului însă are ca localizări frecvente de metastazare extratoracică ficatul, osul, suprarenalele şi creierul.

Metastazele hepatice se pot prezenta sub formă de simptome gastrointestinale iar în ultimă instanţă ca şi insuficienţă hepatică.

Metastazele osoase se localizează cu precădere la nivel vertebral şi produc dureri şi fracturi patologice.

Metastazele cerebrale determină sindrom de hipertensiune intracraniană, produc schimbări de comportament, hemipareze, cefalee, greaţă şi vărsături.

Metastazele suprarenaliene sunt frecvente și pot produce insuficiență suprarenaliană în stadiul final [6,10].

d) Sindroamele paraneoplazice reprezintă afecțiuni non-metastatice ale unor organe la dintanță față de tumora primară care apar în aproximativ 10-20% din cazurile de CBP. Apar cel mai frecvent în SCLC și se datorează secreției de către tumoră a unor hormoni, peptide, care pot preceda cu câteva luni identificarea tumorii. Aceste sindroame pot să remită sub tratament, dar pot să reapară în caz de recidivă tumorală sau apriția metastazelor. Principalele sindroame paraneoplazice sunt:

- ***Neurologice***: polimiozita, mononeuropatia multiplex, neuropatia senzorială subcutană, encefalomielita, mielopatia necrotizantă, retinopatia, sindromul miastenic Eaton–Lambert
- ***Osoase***: osteoartropatie hipertrofică, hipocratism (degete hipocratice).
- ***Endocrine***: Sindromul Cushing, sindorm carcinoid, secreția inadecvată de ADH (SIADH), hipercalcemia, hiperglicemia, hipoglicemia, ginecomastia, galactoreea etc.
- ***Vasculare***: tromboflebita superficială (Sindromul Trousseau), tromboza, endocardita aseptică.
- ***Cutanate***: dermatomiozita, Acanthosis nigricans, Sindromul Sweet (dermatoza neutrofilică febrilă), pemfigus paraneoplazic, dermatomiozita, vasculita leucocitoclastică, prurit și urticarie.
- ***Hematologice***: granulocitoza, eozinofilia paraneoplazică, anemia hemolitică, aplazia eritrocitară pura paraneoplazică, policitemia, purpura trombocitopenică, disproteinemie.
- ***Metabolice***: acidoza lactică, hipouricemie.
- ***Reumatologice***: SLE, vasculita, dermatomiozita/ polimiozita.
- ***Renale***: glomerulonefrita, sindrom nefrotic.
- ***Sistemice***: anorexie, febră [6,8].

Investigații paraclinice

a) Investigații de laborator

Testele de laborator (coagulare, hemoleucogramă, biochimie, probe hepatice și renale, albuminemie), gazometria arterială și evaluarea cardiovasculară sunt mai degrabă utile în stadiile chirurgicale, preoperator, pentru a evalua statusul pacientului și viabilitatea aceastuia pentru a suferi o intervenție chirurgicală.

Hemoleucograma ar putea arăta un anumit grad de anemie în funcție de momentul diagnosticului, transaminazele pot fi crescute în cazul existenței metastazelor hepatice, vâscozitatea plasmatică sau sedimentarea eritrocitelor pot fi crescute în cazul existentei malignității iar calciul seric poate fi deasemenea crescut dacă există metastaze osoase.

Biomarkerii tumorali au devenit în ultimele decenii un proiect major în domeniul cercetării cancerului. Permit diagnosticarea încă din primele stadii, monitorizarea răspunsului la tratament, estimarea prognosticului, detectarea recidivelor sau a determinărilor secundare. Sunt reprezentați de hormoni, enzime, imunoglobuline, proteine în cantități crescute față de valorile normale.

- *Markeri specifici CBP*: TPA (Tissue Polypetide Antigen), CEA (antigenul carcinoembronic), CYFRA (fragmentul 19 citokeratina), SCC-Ag (antigenul carcinomului scuamos), feritina, CA19-9 (Cancer antigen 19-9), CA50 (Carbohydrate antigen 50), CA242 (Cancer Antigen 242), mutația H-K-N-ras și p53 pentru NSCLC (Non-small cell lung cancer) și NSE (Enolaza Neuron Specifică), CK-BB (Creatine Kinase, Brain Type), NCAM (Neural cell adhesion molecule), ANP (Atrial natriuretic peptide), mAb (monoclonal antibody), IGF-I (insulin-like growth factor 1), IL2 (Interleukin-2), transferina.
- *Markeri specifici NSCLC (non-cmall cell lung cancer)*: CEA (antigenul carcinoembronic), CYFRA (fragmentul 19 citokeratina), SCC-Ag (antigenul carcinomului scuamos), factorului de crestere epidermal (EGFR), kinaza limfomului anaplazic (ALK), prolactina (PRL), CA19-9 (Cancer antigen 19-9), CA125, CA15-3, CA72-4, mutațiile H-K-N-ras, p53 (antigenul tumoral celular p53), ROS1 (proto-oncogena Ros), RET (proto-oncogena Ret), MET (receptor de tirozin kinază), Her2 (Erb-B2 receptor tirosin kinaza 2), KRAS (Kristen Ras) și BRAF (proto-oncogena B-Raf).
- *Markeri specifici SCLC (small cell lung cancer)*: NSE (enolaza neuron specifică), ProGRP (peptida eliberatoare de progastrină), CEA (antigenul carcinoembronic), creatine kinaza (CK), genele supresoare tumorale Tp53 (antigenul tumoral celular

53) şi Rb1 (proteina retinoblastomului), alterații ale oncogenelor din familia MYC şi NOTCH, FGFR1 (receptorul factorului de creştere al fibroblaştilor 1), PI3K (Fosfoinozitid kinaza 3), PTEN (omologul de fosfatază si tensină).

Testele imunohistochimice realizate în scopul unui diagnostic pozitiv sau diferențial, in mai mulți pași: selectarea reactivilor, fixarea şi procesarea țesuturilor, pregătirea lamei pentru examinare şi interpretarea rezultatelor. Este recomandată atat la piese operatorii mari cat şi la biopsii mici/ citologii.

Imunoterapia uitilizează anticorpi monoclonali care blochează receptorul PD-1 de la nivelul limfocitelor T. Astfel se împiedică legarea în acest situs a proteinelor PD-L1 prezente la nivelul celulelor tumorale. Acestea pot determina inhibarea mecanismelor imune: recunoaştere şi citotoxicitate tumorală.

Eficiența inițierii imunoterapiei este determinată prin testarea prezenței proteinei PDL1 la nivelul celulelor tumorale pulmonare prin *imunohistochimie*.

Citologia Sputei – metoda non-invazivă, ne arată modificarile morfologice si moleculare in celulele epiteliale bronşice. Prezintă o sensibiliate mai mare in CBP localizat central sau in carcinomul scuamos. Nu este considerată o metodă adecvată pentru screening deoarece un rezultat negativ nu infirmă diagnosticul de cancer.

Evaluarea lichidului pleural cu ajutorul punctiei aspirative pleurale sau biopsia pleurală. Sensibilitatea examenului citologic din lichid pleural este de aproximativ 60-70%. În cazul pleureziilor maligne regăsim concentrații mai mari de markeri tumorali (CA 15-3, CEA, CA125, CYFRA 21-1) comparativ cu revărsatele pleurale benigne. In cazul unei cantitați reduse de revarsat pleural (cca. 200 ml), puncția se poate executa sub ghidaj ecografic sau tomografic. Biopsia pleurală se obtine prin intermediul pleuroscopiei sau toracotomiei pe ac.

Dacă pacientul prezintă tulburări de coagulare, modificari ale cutiei toracice cu pensarea spațiilor intercostale, reactive vagale, metoda este contraindicată [7,10].

Alte examinări paraclinice utilizate în bilantul de diagnostic al cancerului bronhopulmonar: electrocardiograma (EKG), probele functionale respiratorii (PFR), dar şi altele necesare în urma examenului şi evaluarii clinice a pacientului.

b) Investigații imagistice, endoscopice si chirurgicale

Radiografia pulmonară/RX reprezintă examinarea inițială aleasă pentru pacienții care prezintă probabilitatea clinică de a dezvolta CBP. Majoritatea nodulilor mai mari de 1 cm în diametru pot fi identificați cu ajutorul RX şi se poate ridica suspiciunea de CBP mai ales în cazul pacienților care prezintă un risc crescut de a dezvolta o tumoră pulmonară. Alte tipuri de noduli observați la radiografie pot cauza consolidarea unei mase tumorale sau a unei efuziuni pleurale în viitor, motiv pentru care radiologul va recomanda o radiografie pulmonară în aproximativ 3 săptămâni de la prima pentru a observa creşterea în dimensiune sau stagnarea acestora.

Tomografia computerizată /CT în evaluarea tumorii primare poate obiectiva efuziunea pleurală sau invazia în peretele toracic. *Invazia pleurală* la un pacient suspicionat de CBP poate fi malignă şi poate fi cauzată de metastazele pleurale sau poate fi benignă, mai ales la pacienții post pneumonie obstructivă. Semnul distinctiv al efuziunii pleurale maligne este reprezentat de către nodularitatea țesutului moale de-a lungul suprafeței pleurale acompaniată de efuzie. Diseminarea tumorala la nivelul pleurei este clasificată ca tumora în stadiul T4 şi este considerată boala nerezecabilă.

Tomografia computerizată cu substanță de contrast/PET CT ajută la diferențierea unei tumori benigne de una malignă. Un nodul periferic cu delimitare slabă, neregulată şi margini spiculiforme este malign în mai mult de 90% din cazuri. Această investigație se bazează pe metabolismul accelerat al glucozei în ceea ce priveşte detectarea cancerului. Deoxiglucoza etichetată cu un izotop radioactiv – 18 fluor – este injectată pe cale intravenoasă. Glucoza este rapid preluată de către celulele maligne, dar deoxiglucoza nu poate fi metabolizată complet motiv pentru care este captată în celule unde se acumulează FDG 6-fosfat. Substanța de contrast cel mai des folosită este fluorodeoxiglucoza (FDG), aceasta având un comportament similar glucozei, care este asimilată la nivel celular, unde, datorită emisiei de

pozitroni, oferă imagini clare utile în evaluarea unei varietăți patologice. Evaluarea PET-CT reprezintă o metodă sensibilă de evaluare a limfadenopatiilor, așadar dacă în urma acestei investigații nu s-au identificat ganglioni afectați (limfadenopatii), nu mai sunt necesare ivestigații suplimentare.

CT helicoidal (helical low dose CT- LDCT) - LDCT crește rata de detecție a leziunilor active pulmonare și suspecte, de dimensiuni mici în general, oferind posibilitatea de diagnosticare precoce a CBP. Reprezintă metoda medicală care procesează cu ajutorul computerului, razele X generate de tubul aparatului, pentru a produce „felii" sau imagini tomografice ale diverselor părți ale corpului. Imaginile secționate sunt interpretate în scop diagnostic de către medicul specialist. Computerul generează imagini bi și tri-dimensionale (volumetrice), în plan axial sau transvers, perpendicular pe axul lung al corpului în interiorul unui obiect dintr-o serie mare de imagini cu raze X, realizate în jurul unui singur ax de roație. Aparatul ne permite generarea unor multiple date care pot fi manipulate printr-un proces numit „fereastră", cu scopul de a ilustra mai bine diverse structuri anatomice. Scanările se realizează atât în inspir cât și în expir, mai ales pentru evaluarea sindroamelor interstițiale (emfizem pulmonar, fibroză interstițială difuză sau idiopatică). CT helicoidal ajuta la identificarea stadiilor incipiente ale tumorilor pulmonare sau nodulilor pulmonari cu diagnostic și evoluție incertă, oferind un timp de examinare mult redus. Poate detecta leziuni pulmonare cu diametrul sub 2 mm și este folosit în diagnosticul precoce, fiind folosit la scară largă în screeningul CBP.

Rezonanța magnetică nucleară/RMN poate fi utilă în cazul clasificării TNM a tumorii, alături de CT, ambele oferind imagini de înaltă calitate din punct de vedere anatomic. Față de CT, RMN-ul oferă date clare despre tumorile apicale și a invaziei tisulare adiacente, în particular a plexului brahial. Ocazional, RMN mai este folosită pentru a caracteriza leziunile de la nivel renal sau suprarenal descoperite la CT.

Fibrobronhoscopia (FB) reprezintă o manevră minim invazivă, cu rol atât diagnostic cât și terapeutic; se poate realiza sub anestezie locală sau generală. Această metodă ne permite localizarea, vizualizarea directă a tumorilor endobronsice, stadializarea (invazia căilor respiratorii) și obținerea materialului bioptic (diagnostic de certitudine histopatologic). Recoltarea materalului boptic se realizează prin puncție, aspirat, lavaj bronhiolo-alveolar, broșaj sau biopsie endobronșică. Tumorile traheale/endobronsice care sunt localizate la mai puțin de 2 cm de carină sunt încadrate ca stadiul T4 (IIIB). În continuare se poate preleva un aspirat transbronsic pe ac, care ne va evalua stadiul „N".

FB este utilizată în tratamentul complicațiilor prin aspirarea secrețiilor bronșice (pneumonii retrostenotice), embolizare (hemoptizii), montarea stenturilor în procesele tumorale proliferative.

Este *contraindicată* în cazul aritmiilor severe, insuficientelor cardiace decompensate, hipoxemii severe, infarct miocardic recent sau cooperare deficitara cu pacientul.

În ultimii ani s-au dezvoltat o serie de *tehnici suplimentare* cu scopul de a maximiza utilitatea metodei: fluoroscopie, puncție aspirativă transbronșică/ transesofagiană, ecografia sau criobiopsia.

Dintre tehnicile utilizate pentru prelevarea bronhoscopică a probelor biologice în leziunile suspecte neoplazice avem:

- **Aspiratul bronșic** cu instilarea a 10 ml ser fiziologic la nivelul arborelui traheobronșic, cu efectuarea examenului citologic din lichidul recuperat în timpul manoperei, prezintă însa o sensibilitatea destul de redusă chiar și pentru leziunile endoscopice vizibile.
- **Lavajul bronho-alveolar** este utilizat pentru leziunile pulmonare periferice, atât pentru diagnostic cât și pentru monitorizare, însă în patologia neoplazica este mai rar practicat având în vedere randamentul confirmarii diagnostice foarte scăzut.
- **Biopsia directă** a formațiunii tumorale vizibile în cazul leziunilor centrale.
- **Brosajul bronșic (sau periajul)** utilizat în cazul unor leziuni centrale, vizibile endoscopic.

Ecobronhoscopia (EBUS-endobronchial ultrasound/ ecografia transbronsică) – este metoda prin care se asociază ecografia și bronhoscopia pentru a ne oferi o imagine de ansamblu mai buna atât asupra elementelor căilor aeriene cât și a structurilor

adiacente (vase sangvine sau ganglioni limfatici). Această tehnică ne ajută să stabilim diagnosticul de cancer bronhopulmonar prin puncție ganglionară transbronșică fin aspirativă cu recoltarea probelor bioptice din adenopatiile paratraheale sau din vecinătatea bronhiilor mari. EBUS se recomandă în cazul NSCLC pentru stadializarea „N", că o alternativă la mediastinoscopie și stadializarea „T" pentru aprecierea invaziei de perete bronșic. Combinate, cele doua metode cresc acuratețea diagnosticului, comparativ cu fibrobronhoscopia simplă.

c) Metode de investigații intervenționale, chirurgicale

Mediastinoscopia și alte metode chirurgicale – Confirmarea implicării mediastinale a nodulilor în cazul tumorilor pulmonare de tip NSCLC este necesară dacă nu există dovezi clare ale unei boli metastatice de altă proveniență. Tomografia computerizată este o metodă senzitivă de detecție a nodulilor pulmonari însă nu specifică tipul acestora, benign sau malign. Extensia la nodulii mediastinali reprezintă o pârghie importantă între CBP inoperabil și cazurile unde chirurgia ar putea fi de ajutor. Pentru a putea beneficia de această investigație pacientul trebuie admis intr-o secție de chirurgie toracică, unde, sub antestezie generală are loc procedura.

Toracotomia-video-asistată (VATS) – este metoda mai invazivă față de mediastinoscopie, tehnica de elecție în diagnosticarea nodulilor pulmonari periferici; permite biopsierea oricărei stații ganglionare și poate evalua extinderea ipsilaterală.

Utilă în drenajul pleural, lobectomie, efectuare unei ferestre pericardice și biopsiere pulmonară. [9,10].

Clasificarea histologică a CBP (OMS 2021) a suferit o reclasificare a adenocarcinoamelor și a indicațiilor bronhoscopiei în privința diagnosticului.

Majoritatea tumorilor pulmonare sunt reprezentate de către neoplazii de tip epitelial, acest tip fiind subclasificat în 5 tipuri histologice majore:

- Adenocarcinomul
- Carcinomul scuamos
- Tumori neuroendocrine
- Carcinom cu celule mari
- Carcinom cu celule mici

Carcinomul cu celule mici sau small cell lung cancer (SCLC) – reprezintă aproximativ 10-15% din cazurile de neoplasm pulmonar de tip epitelial, mai frecvent în rândul fumătorilor. Aceste tipuri de cancer sunt mai agresive decât cele NSCLC, fiind diseminat în alte organe mai precoce și accelerând astfel inițierea terapiei.

Carcinomul cu celule mari sau non-small cell lung cancer (NSCLC) – acestea reprezentând până la 80-85% din totalitatea cazurilor de cancer pulmonar. Diseminarea are loc mai tardiv față de cele small-cell, fiind mai puțin agresive. Simptomatologia și factorii de risc sunt similare în ambele tipuri, NSCLC și SCLC.

Stadializarea cancerului bronhopulmonar

Stadializarea TNM (tumor, nodes, metastases) servește în evaluarea extensiei anatomice a cancerului și combină datele obținute în urma istoricului bolii și examenului clinic, a investigațiilor imagistice, de laborator, endoscopice sau alte tipuri de investigatii (mediastinoscopia, toracocenteza, toracoscopia si toracotomia exploratorie) pentru stabilirea diagnosticului, aprecierea prognosticului și alegerea conduitei terapeutice adecvate.

TNM ia în considerare dimensiunile și extensiile tumorale (T), prezența sau absența adenopatiilor (N), prezența sau absența metastazelor la distanța (M). În funcție de combinatiile specifice T, N, M, se pot contura patru stadii (I-IV), iar daca unul din elementele TNM nu poate fi evaluat, se va atașa X [9,10].

Clasificarea TNM ediția a 8-a (*TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th edition 2016, UICC) (tabel 26.1)

- **Descrierea categoriei T (tumora)**

T – tumora primară

Tx – tumora primară nu poate fi evaluată sau tumora este diagnosticată prin prezența celulor maligne în spută sau aspirat bronșic, dar nu se vizualizează imagistic sau bronhoscopic

Tis – carcinom *in situ*

T0 – nu există dovezi ale existentei tumorii primare

T1 – tumoră de dimensiuni ≤ 3 cm, înconjurată de plămân sau pleură viscerală, fără invazie tumorală extinsă dincolo de bronhia lobară la bronhoscopie (proximal)

T1a – tumoră cu diametru ≤ 2 cm

Tabel 26.1. Stadializarea TNM ediția a 8-a (*TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th edition 2016, UICC)
Stadializarea TNM a cancerului pulmonar ediția a 8-a (sursa: Ghid pentru managementul cancerului pulmonar- 2016, UICC)

Stadiul	Descriere TNM
Ia	T1a/T1b N0 M0
Ib	T2a N0 M0
IIa	T1a/T1b N1 M0, T2a N1 M0, T2b N0 M0
IIb	T2b N1 M0 sau T3 N0 M0
III	T3 N0 M0
IIIa	T1-2-3 N2 M0 sau T3 N1 M0 sau T4 N0-1 M0
IIIb	Orice T N3 M0, T4 N2 M0
IV	Orice T orice N M1a, orice T orice N M1b

T1b – tumoră cu diametru > 2 cm, dar ≤ 3cm

T2 – tumoră > 3 cm dar < 7 cm în diametru, sau tumoră care prezintă oricare din următoarele caracteristici:

– invadează bronșiile primitive la cel puțin 2 cm de carenă;

– invadează pleura viscerală;

– asociată cu atelectazie sau pneumonie obstructivă care se extinde către regiunea hilară, dar nu cuprinde întregul plămân.

T2a – tumoră cu diametru > 3cm, dar ≤ 5 cm

T2b – tumoră cu diametru > 5cm, dar ≤ 7 cm

T3 – tumoră > 7 cm sau tumoră care prezintă oricare dintre următoarele caracteristici:

– invadează peretele toracic (inclusiv sindromul Pancoast-Tobias), pleura mediastinală, pericardul parietal, diafragmul;

– tumoră în bronșiile principale care se găsește la mai puțin de 2 cm de carenă dar fără afectarea acesteia;

– atelectazie sau pneumonie obstructivă a întregului plămân;

– noduli tumorali separați în același lob.

T4 – Tumoră de orice dimensiune – ce invadează mediastinul, cordul și vasele mari, traheea, nervul laringeu recurent, esofagul, corpurile vertebrale, carina;

– noduli tumorali separați în lobi ipsilaterali diferiți.

- **Descrierea categoriei N (adenopatie)**

Nx – ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați

N0 – fără mestastaze ganglionare limfatice

N1 – metastaze în ganglionii limfatici peribronșici și/sau hilari ipsilaterali și intrapulmonari, incluzând implicarea prin extensie direct

N2 – metastaze în ganglionii mediastinali și/sau subcarinali ipsilaterali

N3 – metastaze în grupele ganglionare mediastinale, hilare controlaterale, scalenice ipsilateral sau controlateral, supraclaviculare

- **Descrierea categoriei M (metastaza)**

Mx – Nu poate fi precizată prezența metastazelor la distanță

M0 – Absența metastazelor

M1 – Metastaze prezente

M1a – noduli tumorali separați în lob contralateral, tumoră cu noduli pleurali sau revărsat pleural/pericardic malign

M1b – metastaze la distanță

Evaluarea statusului medical general

Atât Indicele de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (tabel 26.2) **cât și statusul de performanță Karnofsky (KPS)** (tabel 26.3) – reprezintă metode comune de măsurare a afectarii funcționale a pacientului în ceea ce privește capacitatea de autoîngrijire, activitatea zilnică și capacitatea de efort (mersul pe jos, muncă etc.) dar și compararea eficienței terapiilor și evaluarea pro-

Tabel 26.2. Indicele de performanță ECOG (sursa: https://accesssurgery.mhmedical.com)

Status performanță	Scor
Asimptomatic, capabil de orice activitate	0
Simptomatic dar capabil de efort fizic limitat și deplasabil	1
Autoîngrijire, incapabil de orice muncă, stă în pat < 50% din timpul cât e treaz	2
Autoîngrijire limitată, stă în pat > 50% din timpul cât e treaz	3
Incapabil de autoîngrijire, e obligat să stea în pat sau scaun tot timpul	4
Decedat	5

Tabel 26.3. Indicele Karnofsky 2021 (sursa: https://accesssurgery.mhmedical.com)

Interpretare	Scală	Grad	Descriere
Activitate normală, fără acuze	100	0	Activitate normală
Capabil de activitate normală, semne și simptome minore de boală	90	1	Simptomatic doar ambulator
Activitate normală, cu efort	80		
Se îngrijește singur, incapabil de activitate normală sau de muncă	70	2	Odihnă la pat mai puțin de 50 % din timpul zilei
Nevoia ocazională de ajutor, dar capabil să-și asigure singur necesitățile	60		
Nevoie de asistență medicală și ajutor considerabil	50	3	Imobilizat la pat mai mult de 50% din timpul zilei
Mult slăbit, ncesită înjrijire și asistență specială	40		
Foarte slăbit, internare necesară, moartea nu este iminentă	30		
Foarte bolnav, internarea este necesară, tratament activ de susținere	20	4	Incapabil să părăsească patul
Muribund	10		
Decedat	0		

gnosticului acestuia. Aceste evaluari ale statusului de sănătate pentru pacientul oncologic, sunt importante atât clinicianului pneumolog, oncolog, cât și chirurgului toracic, în decizia opțiunilor terapeutice, chimio/radioterapia, terapia biologică, intervenția chirurgicală.

Scara ECOG este publicată in anul 1982, servind în special în faza de planificare a studiilor clinice, oferindu-le medicilor o metoda ușoară de a monitoriza gradul de afectare al funcționalității pacienților în urma administrării tratamentului [10,13].

Scorul KPS a fost introdus prima dată în anul 1948 la pacienții diagnosticați cu CBP sub tratament chimioterapic.

Diagnosticul diferențial al cancerului bronhopulmonar

Infecțioase – tuberculoza pulmonară, infecție micobacteriană atipică, pneumonia rotundă, aspergiloză, abces pulmonar etc.

Inflamatorii – sarcoidoza, granulomatoza Wegener, poliartrita reumatoidă, etc.

Vasculare – hemangiom, hematom, hemoragie focală, infarct pulmonar etc.

Altele – chistul hidatic, tumora pulmonară benignă, pneumonie lipoidă, amiloidoză, atelectazie rotundă, granuloame calcifiate etc.

Tratament. Abordarea terapeutică în CBP se stabilește în funcție de mai mulți factori cum ar fi localizarea și dimensiunea tumorii, tipul histologic, factorii de risc, statusul funcțional, comorbiditățile și preferintele pacientului. Tratamentul poate fi adjuvant cu scop în reducerea riscului de recurență a bolii, neo-adjuvant cu scop în pregătirea preoperatorie, terapie țintită sau în scop paliativ, pentru prelungirea și creșterea calității vieții.

Planul terapeutic este individualizat iar în continuare sunt descrise opțiunile terapeutice generale.

a) Profilaxia

Sevrajul tabagic rămâne un pilon important în managementul pacientului cu cancer pulmonar, indiferent de schema terapeutică aleasă. Reduce mortalitatea cu 70%.

Programele de screening (profilaxia secundară) prin radiografii toracice periodice/CT toracic și/sau examen citologic al sputei pot depista un cancer în stadii mai puțin avansate.

b) Tratamentul chirurgical

Reprezintă o metodă terapeutică radicală, curativă la pacienții cu tumori considerate rezecabile, mai ales în cazul NSCLC, cu cel mai bun răspuns curativ. Scopul procedurii este de a extirpa în totalitate tumora pulmonară primară cu o margine înconjurătoare de țesut sănătos, numită margine de siguranță cât și statiile ganglionare din vecinatate.

Un pacient este eligibil pentru procedura chirurgicală în momentul în care riscul postoperator este acceptabil, luând în considerare gradul afectării ganglionilor mediastinali, comorbiditatile și statusul funcțional. Anticiparea riscurilor perioperatorii se pot evalua prin anumite scoruri, cum ar fi Thoracoscore (The Thoracic Surgery Scoring System – Risk model for in-hospital death) care ia în considerare factorii de risc ai pacientului și ajuta la cuantificarea unui prognostic.

Deși chirurgia reprezintă tratamentul principal cu cel mai mare potențial de vindecare, mai puțin de 20% din bolnavi sunt candidați la intervenție, deoarece depistarea CBP se realizează predominant tardiv.

În timpul procedurii se urmărește rezecția atât a parenchimului pulmonar cât și a 6 stații ganglionare, din care 3 mediastinale, inclusiv stația sub-carinară. În cazul ganglionilor care captează sub 2 SUVs (Standardized Uptake Values) la PET-CT și au sub 10 mm în axul scurt, nu se recomandă excizia lor.

- ***Rezecția bronhoscopică*** – se poate utiliza pentru tumorile localizate central, în bronhiile principale sau intermediare. Un exemplu este carcinoidul sau tumorile cu grad scăzut de diferențiere.
- ***Rezecția sublobară*** – utilizată în tumorile situate în segmentul apical al lobilor inferiori sau cele din lingulă/segmentul apicoposterior sau anterior de la nivelul lobului superior stâng. Rezecția este segmentară și presupune înlăturarea sistemului venos și limfatic adiacent. Tumora este înlăturată cu margini de siguranță, în tumorile cu localizare periferica, la pacienții cu leziuni tip „sticla mată" sau adenocarcinom „în situ" și status funcțional alterat.
- ***Lobectomia*** – este considerată ca fiind metoda de elecție, prin chirurgie deschisă VATS (video assisted thoracic surgery) sau prin chirurgie robotică, pentru leziunile solide de minim 2 mm.
- ***Pneumonectomia*** – pneumonectomia standard reprezintă rezecția extinsă a plamânului afectat în totalitate. Mai poate include și o porțiune din diafragm, pleură sau pericard (pneumonectomie extrapleurală). Manevră recomandată în tumori situate central care depășesc structura lobului afectat.
- ***Chirurgia de reducere a volumului pulmonar*** – este o opțiune chirurgicală cu scopul de a trata emfizemului pulmonar și este utilizată atunci când celelalte scheme terapeutice au fost epuizate (medicamentație, reabilitare pulmonară) iar simptomatologia persistă. Utilitatea procedurii consta în ameliorarea funcției pulmonare post intervenție la pacienții cu un status funcțional scăzut.

Prin reducerea dimensiunii porțiunii afectate supraextinse, celelalte elemente toracice (diafragm, perete toracic, cutia toracică) sunt capabile să reia o forma mai normală și să funcționeze mai eficient.

- ***Chirurgia paliativă*** – indicată atunci când vrem să limităm extinderea locoregionala, controlul hemoragiilor, reabilitare și managementul durerii. Procedura își găsește utilitatea în pleureziile recidivante (drenaj prin cateter toracic, pleurodeza cu talc, bleomicină sau tetraciclină), în metastaze osoase (consolidare), pericardite (pericardiocenteza) sau fistula bronhoesofagiană (implantare de stent esofagian și endobronșic) [13,14].

c) Chimioterapia. Această opțiune terapeutică poate fi adjuvantă, neoadjuvantă și de întreținere. Pentru a inița terapia cu citostatice se ia în considerare prezenta mutațiilor (caracteristici moleculare), aspectul histologic, statusul funcțional al pacientului și localizarea tumorii primare.

În ultimul deceniu au fost descoperite diverse mutații genetice în adenocarcinoamele pulmonare: mutații activatoare ale EGFR (*receptorul factorului de creștere epidermal*, întâlnite în aproximativ aproximativ 10% din cazurile confirmate de adenocarcinom), rearanjări ale genei ALK (*kinaza limfomului anaplazic*, detectate la aproximativ 4% din cazuri) sau mutații ale genei KRAS (la 20-25% dintre pacienți).

Descoperirea acestor mutații au un rol important, conducând la dezvoltarea unor noi strategii terapeutice și anume ***terapiile moleculare țintite***: pentru

pacienții cu NSCLC avansat - inhibitori de tirozin-kinaze anti-EGFR (Erlotinib, Gefitinib, Afatinib) și inhibitori ai genei ALK (Crizotinib, Ceritinib) pacienților cu NSCLC avansat (III B sau IV). Pentru pacienții la care au fost identificate mutații KRAS, nu există niciun medicament specific descoperit până în prezent.

Pe lângă terapiile mai sus menționate, ***imunoterapia*** joacă un rol esențial, fiind utilizată ca monoterapie sau în asociere cu chimioterapia. Reprezinta un grup de medicamente care stimulează sistemul imun al gazdei pentru a ținti și distruge celulele maligne. Acționează prin inhibitorii punctelor de control (Nivolumab, Pembrolizumab) care au demonstrat o prelungire a supraviețuirii.

Pacienții eligibili pentru aceasta metoda terapeutică sunt cei ai căror tumori nu asociază mutații ale genelor EGFR/ ALK și exprimă PD-L1 cu un STP (scor tumoral proporțional) > 50%.

Administrarea substanțelor nu este condiționată de valorile VEMS, cum sunt în tratamentul chirurgical.

Chimioterapia poate fi utilizată preoperator pentru prelungirea duratei de dublare tumorală sau postoperator pentru anihilarea micrometastazelor. Se recomandă cure repetate, scheme complexe și individualizate, ideal administrate pe cale arterială pulmonară/bronșică.

- ***Chimioterapie neoadjuvanță*** – indicată în diminuarea dimensiunilor tumorale și creșterea gradului de operabilitate, înlăturarea metastazelor. Este utila în cazul tumorilor care depășesc câmpul de iradiere. Nu este indicata anterior pneumonectomiei datorita creșterii riscului de mortalitate.
- ***Chimioterapia adjuvanță*** – utilizează terapia combinată, sare de platină (cisplatin sau carboplatin) cu un chimioterapic de generația a III-a (bevacizumab, taxani, docetaxel, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, pemetrexed). Studiile ne arată reale beneficii în cazul NSCLC în stadiile II și IIIA. Toxicitatea trebuie controlată în permanență.

Inhibitorii de tirozin-kinaza precum erlotinib sau afatinib, se administrează atunci când mutațiile activatoare de EGFR sunt prezente.

În SCLC, tratamentul chimioterapic se inițiază de la debut și presupune o sare de paltină și etoposide sau irinotecan sau gemcitabine.

- ***Chimioterapia de întreținere*** – recomandată în NSCLC non-scuamos cu rol în scăderea rezistenței la chimioterapiei și creșterea eficientei tratamentului, efect antiangiogenic și scăderea imunității antitumorale. Se preferă administrarea citostaticului cel mai puțin toxic până la apariția toxicității

d) Radioterapia. Opțiune terapeutică eficientă care își găsește utilitatea atât în NSCLC cât și în SCLC, dar cu o creștere a ratei de supraviețuire la 5 ani doar în cazul limfoamelor. Oferă un control bun asupra durerii generate de metastazele toracice sau mediastinale.

Are rol *curativ* (ablația prin radiofrecvența la tumorile sub 3 mm sau terapia fotodinamică pentru tumorile in situ), *paliativ* (doze mai mici, fracționate – disfagie, hemoptizie, obstrucția căilor aeriene), *profilactic* (SCLC cu răspuns bun la pima cură de chimioterapie) sau rol *neoadjuvant.*

Modul de administrare poate fi extern sau brahiterapie. Calea preferată este cea continuă și fracționată. Contraindicațiile radioterapiei sunt esofagită acută și toxicitatea pulmonară [13,15].

Prognosticul

Prognosticul cancerului pulmonar este diferit în funcție de tipul histopatologic, non-microcelulare sau microcelulare.

Tipul non-small cell – prognosticul este dat de:

- stadiul TNM
- rezecabilitatea
- parametrii clinici
- parametrii histopatologici, inclusiv markerii moleculari genetici

Tipul small cell – prognosticul este dat de:

- indexul Karnofsky
- scădere ponderală
- stadiul bolii
- metastaze detectabile la nivel hepatic, cerebral si medular
- prezența sindroamelor paraneoplazice
- tipul histologic
- sexul feminin are prognostic favorabil.

Cu toate progresele terapeutice, supraviețuirea pacienților cu cancer bronho-pulmonar rămâne ramane una modestă de 15-20 % din cazuri în toate stadiile de evoluție. Un prognostic mai bun îl reprezintă

cazurile clinice la care s-a practicat intervenția chirurgicală în scop curativ.

Criteriile **RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)** reprezintă o metodă de evaluare standard, prin care putem monitoriza răspunsul pacientului la tratamentului oncologic urmat. Pentru a putea utiliza criterile RECIST, trebuie sa existe cel puțin o tumoră a cărei dimensiuni să permită monitorizarea sa prin intermediul investigațiilor radiologice (Rx, CT), metoda bazându-se pe identificarea modificarilor de volum a maselor tumorale existente. În urma tratamentul efectuat se constată dacă pacientul are un *răspuns complet, parțial* sau este *boală progresivă* sau *stabilă*. *Răspunsul complet* la tratament constă în dispariția leziunilor țintă, cu obținerea unui ax scurt ganglionar sub 10 mm. Pacientul trebuie urmărit din punct de vedere clinic și radiologic la un interval de 6-8 săptămâni pe parcursul tratamentului [6,7].

Screening. De-a lungul timpul s-au încercat diverse metode de calcul pentru a putea prezice riscul unei persoane de a dezvolta un cancer pulmonar, având în vedere incidenta și mortalitatea crescută. Persoanele aflate la risc pot beneficia de diferite programe de screening și ulterior de diagnostic rapid. „Liverpool Lung Project"-LLP și „QLung" din Marea Britanie, sunt câteva din modelele propuse care calculează riscul de a dezvolta CBP în următorii 5 ani. În ultimii zeci de ani au avut loc multiple studii randomizate în încercarea de a găsi metoda optima de screening.

Metoda cu cea mai mare sensibilitate pentru leziunile pulmonare maligne încă din stadii incipiente rămâne tomografia computerizata cu doza mică de iradiere (LDCT or low-dose CT scan), metoda utilizata încă din anii 1990. Acesta poate detecta leziuni pulmonare cu diametrul sub 2 mm. Se recomandă efectuarea unui LDCT o data pe an la persoanele aflate la risc. Leziunile mici care ridica suspiciunea de malignitate la examinarea radiologică, beneficiază de investigații paraclinice suplimentare cum ar fi biopsia endobronsica prin fibrobronhoscopie, toracotomie video-asistata sau puncție CT ghidata. Indiferent de tipul leziunii pulmonare, recomandarea de sevraj tabagic este obligatorie [13].

Particularități clinice

a) Nodulul pulmonar solitar (NPS). Acesta formațiune pulmonară trebuie considerat de tip malign până se doveste contrariul. Radiologic se definește că o opacitate nodulară solitară, rotundă, bine delimitată, mai mică sau egală cu 3 cm, înconjurată de țesut pulmonar sănătos fară a fi asociată cu anomalii toracice (adenopatii mediastinale sau hilare, pleurezie sau atelectazie). De cele mai multe ori este descoperit în mod accidental radiologic, fiind o entitate discretă, care nu se atașează de marginea plămânului sau de pleură și ridică probleme legate de orginea sa (malign sau benign). Majoritatea persoanelor diagnosticate cu nodul pulmonar solitar nu au simptome. Tomografia computerizată este metoda de elecție în diagnosticarea NPS, deoarece poate identifica formațiuni tumorale mai mici de 3 mm.

Etiologie. În general sunt tumori benign, dar întotdeauna trebuie să se ridice suspiciunea malignității. Diagnosticul diferențial include cauze infecțioase (Mycobacterium Tuberculosis), inflamatorii, congenitale, fungice (Histoplasmosis, Cocciodiomycosis) sau parazitare (Echinococcus). Pneumonia bacteriană este o cauză rară a NPS și poate reprezenta un abces pulmonar. Leziunile cicatriceale lăsate de infecții trecute pot reprezenta de asemenea o cauză. Granuloame noninfectioase cum ar fi cele din sarcoidoză sau poliartrită reumatoida sunt exemple etiologice inflamatorii. Chistul bronhogenic sau malformațiile arteriovenoase sunt prezente încă de la naștere și se pot întâlni la pacienți asimptomatici. Alte cauze benigne care se pot prezenta ca și NPS pot include atelectazia rotundă, infarctul pulmonar, fibroame sau hamartoame. Pe de alta parte neoplasmele maligne care se prezintă ca și NSP pot fi carcinomul bronhogenic (NSCLC sau SCLC), metastaze pulmonare, carcinoid, limfoame sau sarcoame.

Epidemiologie. În populația generală, NPS se găsesc accidental în proporție de 0.1% până la 0.2% pe radiografiile toracice și 13% în urma examinărilor CT. Pacienții cu risc crescut de malignitate sunt cei care au un istoric de consum tabagic sau tumori maligne în antecedente. Se estimează că prevalența NPS în populația generală este de 2% până la 24%

și de la 17% până la 53% la pacienții cu risc crescut de malignitate.

Principalii factori care cresc riscul apariției NSP sunt consumul tabagic cronic, bronhopneumopatie obstructiva cronică și vârstă înaintată. Incidenta este mai crescută în rândul sexului masculin, desi printre nefumatori, incidenta este crescută pentru femei (adenocarcinom).

Evaluare. Metoda de elecție în depistarea nodulului pulmonar solitar este de departe computer tomografia. Reprezintă și modalitatea de prima linie prin care vom evalua în timp nodulul, deoarece putem identifica modificari de volum chiar si de 1-2 mm. Radiografiile toracice nu sunt cele mai indicate metode de evaluare a NPS din cauza acurateței scazute. RMN nu ne aduce beneficii suplimentare si este o investigatie mai costisitoare fata de CT.

Markerii tumorali cum ar fi CEA, FR, LG3BP sau C163A ne pot ajuta in orientarea diagnosticului spre benign sau malign. O altă metodă diagnostică și de mare utilitate este biopsia nodulului solitar pulmonar, care poate fi efectuată prin aspirație pe ac fin, biopsie lichidă sau excizitionala, în funcție de locația sa, biopsie transtoracica pe ac fin CT ghidată (bronhoscopie) pentru nodulii de dimensiuni mai mari.

Diagnostic diferențial. În încercarea de a determina cauza NPS, trebuie să luăm în considerare localizarea și caracteristicile nodului cu ajutorul CT. Formațiunile maligne se găsesc cu precădere în lobii superiori și reprezintă aproximativ 5% din NPS. Caracteristicile de malignitate sunt dimensiunile mari, marginile spiculiforme (corona radiata/sunburst sign), calcifieri excentrice nedeterminate sau rata de creștere accelerată, intr-un context clinic cu istoric de tabagism. Formațiunile benigne tind să fie mai mici în dimensiuni și creștere lentă (cu stabilitate radiologica la 2 ani), localizate cu precădere în lobii inferiori sau adiacent fisurilor pleurale, margini regulate, netede, bine delimitate și calcifieri benigne prezente central sau difuz.

Este foarte important să consideram că orice NPS este de origine malignă până la momentul diagnosticului final.

Diagnosticul diferențial al NSP include: amiloidoza, aspergiloza, malformații arteriovenoase, boala Castleman, carcinoidul, granulomatoză cu poliangeita, hamartomul, tumorile inflamatorii miofibroblastice, noduli limfatici intrapulmonari, mucormicoza, poliartrita reumatoida, sarcoidoza, schwannom, tuberculoza, atelectazie rotundă etc.

Tratament/Management

Dacă avem un NPS de etiologie incertă, vizibil pe radiografia toracică, se impune efectuarea unui CT toracic cu secțiuni subțiri și substanță de contrast. NPS va fi urmărit în dinamică, iar daca suferă modificări de volum, se recomandă diagnosticul histopatologic. Se va stabilii un risc de malignitate cantitativ pe baza unor teste sau calitativ pe baza judecații clinicianului.

Pentru nodulii peste 8-10 mm se recomanda urmărirea periodică la 3,6,9,12 și 24 luni cu examen CT în următoarele situații

- probabilitatea de malignitate să fie foarte mică
- fară activitate metabolică la examenul PET-CT și nu are mai mult de 15 UH la CT
- biopsia este nondiagnostică și nodulul este hipermetabolic la PET-CT.

Se recomandă confirmarea histopatologică prin biopsie transtoracică cu ac sau transbronșică în următoarele cazuri:

- probabilitate mică de neoplasm, dar nodulul este hipermetabolic la PET-CT
- este necesară diagnosticarea unei tumori presupuse benigne
- pacientul alege aceasta variantă.

Se recomandă diagnostic chirurgical în situatia in care: suspiciunea de malignitate este mare, nodulul este hipermetabolic sau pacientul dorește aceasta variantă. În cazul in care nodulul este localizat periferic, se preferă toracoscopia.

Nodulii infracentimetrici:

< 4 mm – va fi reevaluat după 12 luni, nu necesită urmărire ulterioară daca este fară modificări

4-6 mm – evaluare inițială intre 6-12 luni, apoi intre 18-24 luni dacă aspectul este nemodificat

6-8 mm – evaluare inițială intre 3-6 luni, apoi intre 9-12 luni și apoi la 24 de luni dacă aspectul este nemodificat.

Cele mai multe cazuri de NPS sunt benigne, însă poate reprezenta uneori un stadiu incipient al cancerului pulmonar [16].

b) Sindromul Pancoast (tumoră de șanț pulmonar superior)

Acest tipuri de tumori sunt numite după radiologul american Henry Pancoast, descrise prima dată în anul 1932, de asemenea se mai numesc tumori de șanț pulmonar superior. Aceste tumori reprezintă între 3 și 5% din totalul cancerelor pulmonare, cu originea în scizura apicală pleuropulmonara adiacent pachetului vasculonervos subclavicular. Apare cu precădere în a 6-a decadă de viață, afectând mai des bărbații decât femeile.

Factori de risc

- fumatul activ sau pasiv
- expunere prelungită la azbest
- expunere prelungită la elemente industriale cum ar fi nichel, crom sau aur
- sexul masculin dar și cel feminin poate fi afectat
- vârstă înaintată (> 50 ani)

Histopatologic. Majoritatea tumorilor Pancoast au ca substrat carcinoamele non-microcelulare (95% din cazuri), bronhogenice, cu subtipul cel mai frecvent de cancer scuamos dar și de adenocarcinom. Există cazuri rare, sub 5%, în care tumorile Pancoast au ca subtip cancerul micro-celular (SCLC). Alte etiologii maligne posibile pentru sindromul Pancoast sunt mezoteliomul, cancerul laringian, de col uterin, tiroidă, limfom iar alte etiologii benigne posibile sunt anevrismul, chistul hidatic sau tuberculoză. Atât simptomatologia cât și investigațiile imagistice ne ajută în conturarea unui diagnostic, însă examenul histopatologic din biopsii ne oferă diagnosticul de certitudine. O mare parte din probele histopatologice sunt prelevate prin puncție biopsie percutana transtoracica pulmonară cu ac ghidat CT sau prin ultrasonografie. În unele cazuri este necesară toracoscopia video-asistată (VAT) sau toracotomie atunci când punctia biopsie percutană este neconcludentă.

Manifestări clinice. Având în vedere localizarea apicală a tumorilor, ele pot distruge sau pune presiune pe pachetul vasculonervos care pleacă din trunchi înspre gât sau brațe, denumit plexul brahial. Atunci când plexul brahial este afectat da următoarele manifestări:

- durere severă cu caracter progresiv la nivelul umărului în 96% din cazuri. Poate iradia la nivelul gâtului, capului, axilei, scapulei, toracelui anterior sau braț
- deficit motor prin atrofia musculaturii pe partea afectată
- sindromul Horner care se manifestă prin ptoză palpebrala, enoftalmie, mioză, anhidroza ipsilaterală. În fazele incipiente pot să apară hiperhidroza sau sindromul arlechinului (eritem hemifacial tranzitoriu homolateral)
- în aproximativ 5% din cazuri poate invada spațiul intervertebral cauzând paraplegie sau compresia măduvei spinării
- afectarea nervului ulnar în 9-22% din cazuri, având că expresie clinică atrofie și slăbiciune la nivelul mușchilor intrinseci ai mâinii, parestezii la nivelul degetelor 4 și 5 și aspect medial al brațului sau antebrațului. În unele cazuri, pacientul își poate pierde reflexul tricipital.

Diagnostic. Tumorile de tip Pancoast pot fi greu de diagnosticat în stadii precoce, datorită dimensiunilor mult prea reduse pentru a fi detectate imagistic.

Radiografia pulmonară standard evidențiază o opacitate unilaterală, apicală, de diferite dimensiune și consistentă supracostala. Uneori, se mai poate observă extensia tumorală la nivelul coastelor.

Computer tomografia ne poate oferi mai multe detalii cu privire la extensia tumorii primare, prezența adenopatiilor mediastinale, tumorilor satelite. Sensibilitatea și specificitatea pentru stadializarea locală cu acuratețe, este scăzută dar oferă informații excelente despre invazia osoasă.

RMN (rezonanta magnetică nucleară) are o sensibilitate mai mare cu privire la stadializarea locală a tumorilor Pancoast, oferind mai multe date despre implicarea țesutului pulmonar, a vaselor subclaviculare, a măduvei spinarii, a corpurilor vertebrale sau invazia plexului brahial.

PET-CT (computer tomografia cu emisie de positroni) este utilă în detectarea nodulilor sau metastazelor distale si în delimitatea cu acuratețe a tumorii pentru planificarea radioterapiei.

Diagnosticul de certitudine este pus histopatologic, prin *biopsie percutană transtoracică*.

Fibrobronhoscopia poate să ne releve imagini cu posibile modificări endobronșice pe când *toracoscopia*

permite prelevarea biopsiilor şi stadializarea tumorală. Stadiile cel mai frecvent diagnosticate sunt II si III.

Diagnostic diferenţial. Diagnosticul diferenţial al tumorilor de şanţ pulmonar superior cuprinde:

- mezoteliomul
- metastaze pulmonare (în cancerul de laringe, ficat, tiroidă şi col uterin)
- tumori primare de perete toracic
- carcinom adenoid chistic
- hemangiopericitom
- limfom
- plasmacitom solitar

Tratament. Iniţial, tumorile Pancoast au fost considerate inoperabile şi incurabile, avand ca ţintă terapeutică, radioterapia paliativă. În prezent, managementul terapeutic depinde de stadiul TNM, localizarea/extinderea tumorii primare şi starea functională a pacientului. Rezecţia completă este necesară pentru supravieţuirea pe termen lung a pacientului. Chimioterapia, radioterapia şi tratamentul chirurgical sunt utilizate izolat sau combinate.

Chimioterapia se bazează pe diverse scheme care conţin platină (Cisplatin, Carbopaltin, etc.), Etoposid sau Paclitaxel şi se pot administra în scop neoadjuvant (inductiv) pentru stadiile N0 si N1 considerate operabile sau în combinaţie cu radioterapia pentru tumorile neoperabile. Citostaticele se pot administra în terapii care combină mai multe medicamente sau doar unul singur, în funcţie de starea şi toleranţa pacientului.

Radioterapia este considerată metoda de elecţie pentru tumorile inoperabile, asigurând efect paliativ antalgic. Pentru tumorile operabile, şedintele de radioterapie se efectuează preoperator. Având în vedere localizarea sensibilă a tumorilor Pancoast, radioterapia trebuie efectuată cu grijă, de către medici, prin tehnici speciale, în vederea diminuării expunerii la radiaţii a organelor şi ţesuturilor din apropiere. În urma acestui tratament putem să minimalizam simptomatologia, dimensiunile tumorii şi putem obţine o calitate mai bună a vieţii pacienţilor.

Imunoterapia se bazează pe lupta sistemului imun contra celulelor tumorale. Se introduce în schemă de tratament după ce pacientul a efectuat în prealabil radiochimioterapie.

Tratamentul chirurgical cuprinde diverse tehnici, chiar şi intervenţii neurochirurgicale. Localizarea tumorilor reprezintă o adevărată provocare pentru chirurgi, deoarece accesul şi vizualizarea zonei afectate, sunt limitate. Chirurgia are ca scop obţinerea controlului local, a remisiei complete şi evitarea diseminării la distanţă. Controlul local este obţinut prin îndepărtarea lobului superior afectat (lobectomie), a peretelui toracic şi a celorlalte structuri invadate (vertebre,vase subclaviculare, nervi), optând pentru o rezecţie marginală R0. Rezectiile marginale de tip R1 sunt asociate cu o incidenţa crescută de recurente locale sau distale. Invazia corpurilor vertebrale sau a plexului brahial, odată considerate neoperabile, presupune tehnici avansate de reconstrucţie spinală, atent planificate în prezenţa neurochirurgului.

Contraindicaţiile intervenţiei chirurgicale sunt reprezentate de prezenţa metastazelor, afectarea ganglionilor mediastinali ipsilaterali/contralaterali sau a ganglionilor subclaviculari (N2, N3), invazia plexului brahial adiacent C7, invazia canalului spinal, a esofagului sau traheea.

Prognostic. Prognosticul depinde de localizarea tumorii primare, de invazia ţesuturilor şi organelor din jur, a corpilor vertebrali, a vaselor mari, prezenţa sindromului Horner şi durata lungă a simptomatologiei. Casexia şi un indece de performanţă scăzut sunt asociate cu un prognostic rezervat.

Rată supravieţuirii la 5 ani este în medie de 30-50% dar poate fi chiar de 90% în stadiile detectate precoce. În trecut, tumorile Pancoast erau considerate incurabile dar datorită schemelor terapeutice avansate, rată supravieţuirii la 5 ani a crescut considerabil. Rolul tipului histologic în prognostic, rămâne încă un subiect controversat [5,10].

Tumorile pulmonare benigne

Tumorile pulmonare benigne nu reprezintă diagnostice des întâlnite în practica medicală, ele ocupând doar 3-4% din totalitatea tumorilor pulmonare. Din punct de vedere histologic acestea sunt clasificate ca şi benigne, însă pot pune viaţa pacientului în pericol prin dezvoltarea lor în volum, punând astfel compresiune pe organele vecine, sau prin procese inflamatorii locale. Printre singurele clasificări ale tipurilor de tumori benigne pulmonare existente

la ora actuală, se află clasificarea morfopatologică propusă de Abrikosof.

Tumori mezenchimale sunt formațiuni tumorale relativ rare, fie că sunt benigne sau maligne (tabel 26.4).

Cele mai frecvent întâlnite tumori bronhopulmonare sunt cele de tip mezenchimal care invadează și peretele bronșic, având în majoritatea cazurilor ca expresie clinică, sindromul bronșic. Majoritatea tumorilor se pot depista radiologic cu ajutorul unei radiografii toracice standard sau prin tomografie computerizată (CT) a toracelui. Odată identificată tumora, trebuie să stabilim diagnosticul histopatologic prin biopsie prelevată cu ajutorul toracoscopiei sau fibrobronhoscopiei.

Tabel 26.4. Clasificarea tumorilor mezenchimale 2021 (sursa: https://www.researchgate.net)

Tumori mezenchimale/ conjunctive	Tumori epiteliale	Tumori nervoase	Tumori disembrioplazice
Fibrom	Papilom	Neurofibrom intrapulmonar	Teratom
Condrom	Polip bronșic		Hamartrom
Lipom	Adenom bronșic		
Miom			
Angiom			

Tratamentul de elecție în majoritate cazurilor este rezecția chirurgicală în scop curativ. Tumorile endobronșice pot reprezenta o provocare în contextul efectuării rezecției curative, optându-se astfel pentru lobectomie sau chiar pneumonectomie. Este necesară stabilirea unui diagnostic cert si rapid pentru a exclude determinările secundare pulmonare ca și diagnostic diferențial.

a) Fibromul poate fi clasificat în funcție de localizare: endotraheal/endobronșic sau intrapulmonar. Fibromul intrapulmonar se dezvoltă în plin parenchim ca o tumoră încapsulată, cu o consistență dură și dimensiuni de până la 15 cm diametru, și poate suferi transformări chistice sau mixomatoase, iar la radiografie se pot constata zone de calcifiere in interiorul său. Fibromul endobronșic sau endotraheal se prezintă ca o tumoră pediculată de dimensiuni reduse, până la 3 cm, cu suprafață netedă de culoare rozată sau alb-sidefie. Din punct de vedere clinic fibroamele care se exprimă prin wheezing, dispnee sau tuse iritativă sunt cele endotraheale sau endobronșice. Fibromul intraparenchimatos însă, rămâne mut din punct de vedere clinic pentru mult timp indiferent de dimensiunile atinse, acesta fiind descoperit radiologic în majoritatea cazurilor. Pe radiografie fibroamele apar ca opacități rotunde sau ovalare cu intensitate costală fiind astfel dificil de diferențiat de metastaze unice pulmonare.Tratamentul este exclusiv chirurgical și diferă în funcție de baza de implantare a tumorii. Un fibrom pediculat poate fi excizat pe cale bronhoscopică, pe când o bază de implantare mai largă necesită o extirpare chirurgicală cu rezecție circumferențială a traheei sau a bronhiei obstruate și anastomoză termino-terminală (fig. 26.9, 26.10)[16,17].

b) Condromul pulmonar reprezintă o entitate rară dezvoltată pe seama țesutului cartilaginos

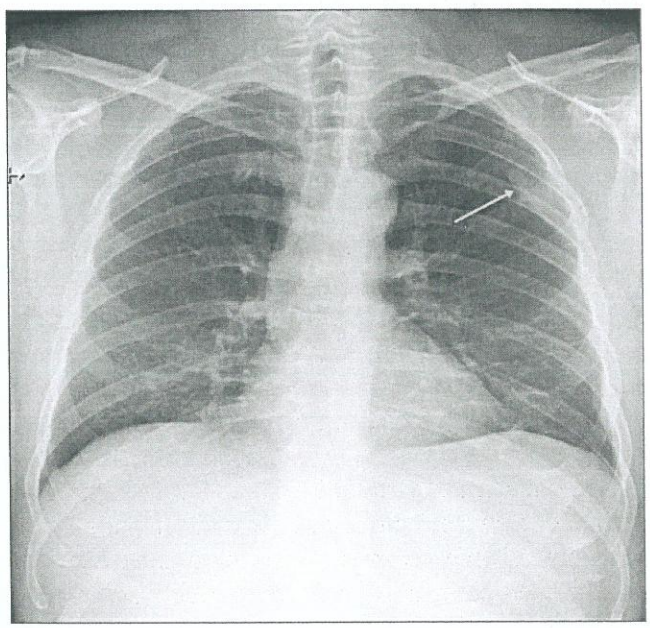


Fig.26.9. Fibrom pulmonar apical stâng, periferic (Radiografie pulmonară) (sursa: www.eurorad.org)

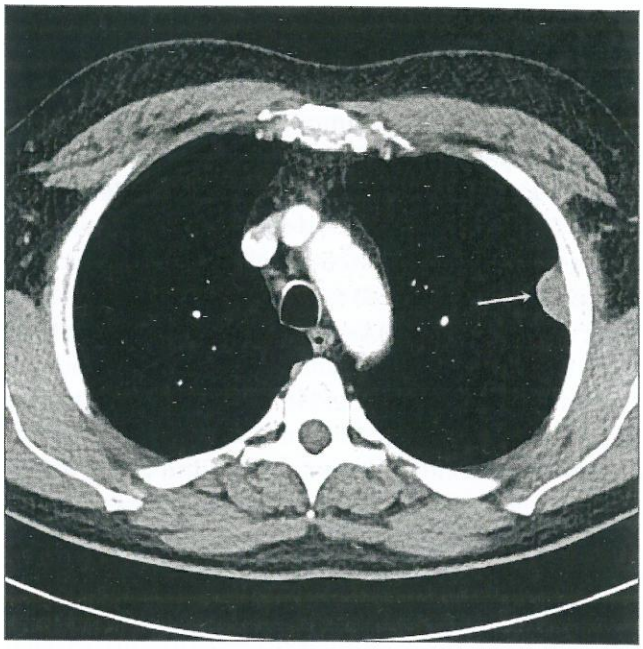


Fig.26.10. Fibrom pulmonar periferic, hemitorace stâng (CT Torace) (sursa: www.eurorad.org)

al unei bronhii care apare cel mai des în evoluția pacienților diagnosticați cu rinita atrofică (ozenă).

Simptomatic acesta nu prezintă semne clinice decât rar atunci când se dezvoltă spre lumenul bronșic. Este necesar efectuarea unei radiografii sau CT torace nativ pentru a obține imagini relevante în stabilirea diagnosticul, urmat de examenul histopatologic care va stabilii cu exactitate diagnosticul. Tratamentul este chirurgical cu enucleerea totală a tumorii din parenchim (fig. 26.11).

c) Lipomul este o tumoră benignă extrem de rară cu originea în țesutul grăsos al peretelui bronșic, mai ales la nivelul bronhiilor mari. Este o tumoră rotundă, cu dimensiuni reduse, colorată alb-gălbui încapsulată, învecinată cu peretele bronșic. Tratamentul este reprezentat de excizia completă a formațiunii.

d) Leiomiomul pulmonar, tumoră rară regăsită mai frecvent la sexul feminin cu localizare intrapulmonară, traheală sau bronșică. Spre deosebire de alte tumori benigne pulmonare, leiomiomul are ca expresie clinică hemoptizia, tusea și un istoric bogat de infecții recente. Radiologic se prezintă sub forma unor opacități bine definite, rotunde, unice, fără calcificări. Macroscopic acesta are o bază de implantare largă, forma intrapulmonară asemanându-se foarte mult cu fibromul intrapulmonar. Tratamentul constă în exereza chirurgicală a tumorii, bronhoscopic pentru tumorile de dimensiuni reduse, iar localizările endobronșice impun lobectomii sau chiar pneumectomii (fig. 26.12).

e) Hemangiomul pulmonar, malformație vasculară congenitală cu aspect radiologic de tumoră, care prezintă 2 forme: hemangiom capilar – localizare intraparenchimatoasă/subpleurală și hemangiomul cavernos. Clinic, simptomele dominante sunt dispneea și cianoza, izolat pacienții descriu tuse cu

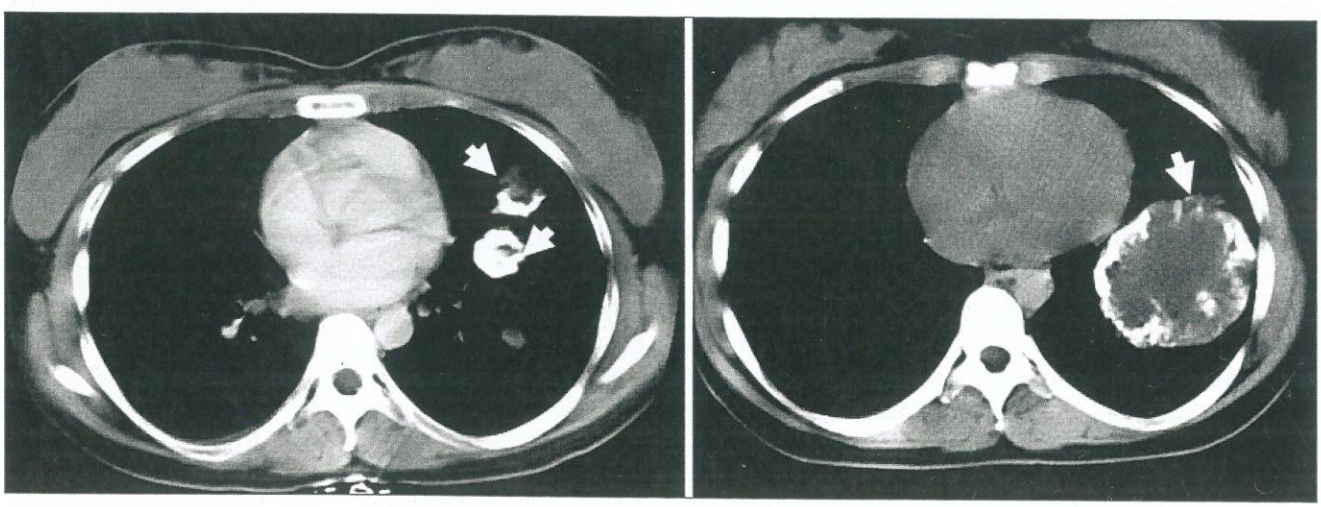


Fig.26.11. Condrom pulmonar calcifiat stâng, apical (sursa: www.jto.org)

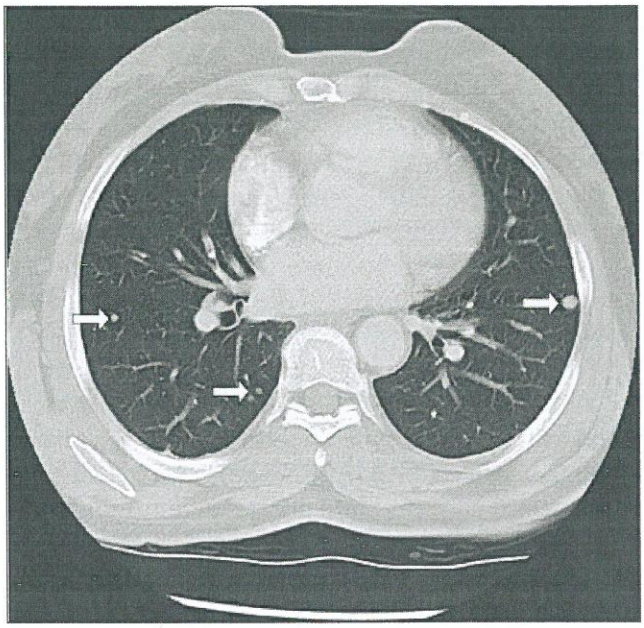


Fig.26.12. Leiomiomul pulmonar cu multiple localizari
(sursa: www.annalsthoracicsurgery.org)

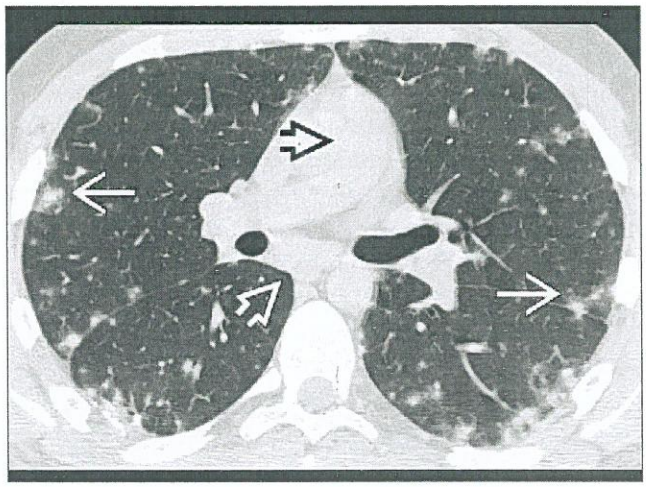


Fig.26.13. Hemangiom pulmonar capilar
(sursa: www.radiologykey.org)

expectoraţie seromucoasă sau chiar hemoptizii explicate prin rupturile survenite la nivelul anevrismelor arteriovenoase. Radiologic se prezintă ca opacităţi pulmonare unice sau multiple care îşi modifică volumul în timp. Diagnosticul poate fi precizat cu ajutorul angiografiei pulmonare cu contrast (fig. 26.13, 26.14).

Tumorile epiteliale bronhopulmonare benigne

a) Polipul bronşic cunoscut şi sub denumirea de granulom broşic frecvent întâlnit la pacienţii cu antecedente de TB gangliobronşică sau după infecţii repetate. O formă particulară a polipului bronşic este reprezentată de către *granulomul firului de sutură bronşică* apărut în urma rezecţiilor pulmonare efectuate la scară largă. Semnele clinice ale granulomului bronşic sunt absente în majoritatea cazurilor, izolat însă s-au semnalat simptome precum stenoze

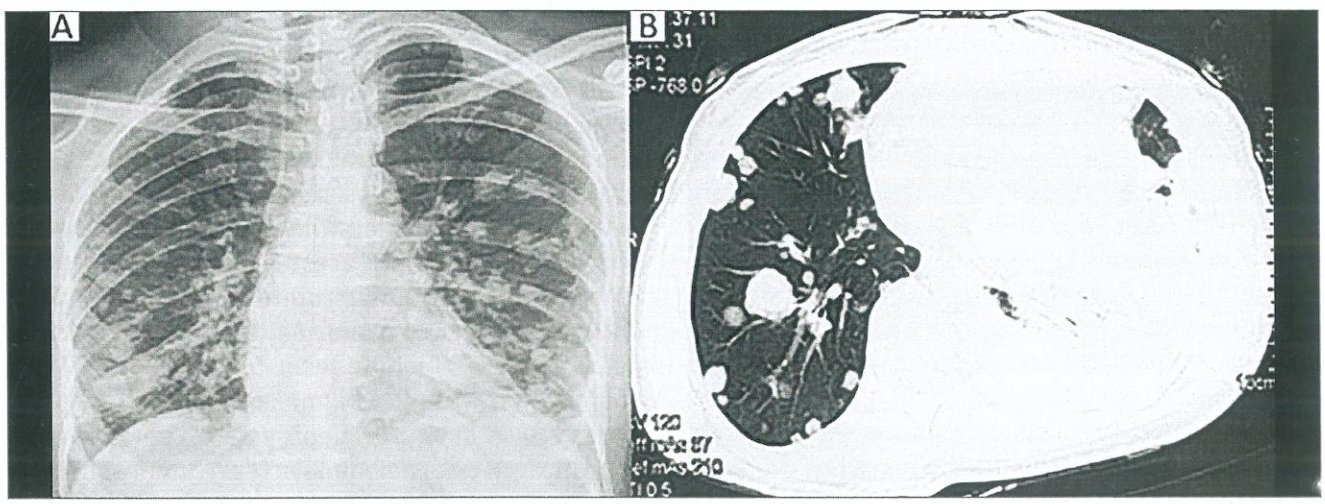


*Fig.26.14. A.*Hemangiom pulmonar cavernos diseminat bilateral. *B.*Hemangiom pulmonar stâng
(sursa: www.annalsthoracicsurgery.org)

bronșice cu atelectazii. Tratamentul este chirurgical și presupune extirparea și cauterizarea tumorii pe cale bronhoscopică (fig. 26.15).

b) Carcinoidul bronșic și traheal este reprezentat de tumori neuroendocrine dezvoltate în celulele Kulchitzchy ale sistemului APUD (amine precursor uptake and decarboxylation). Acest tip de tumoră este una din cele 3 varietăți de adenom bronșic (carcinoid, cilindrom și tumora mucoepidermoidă) (fig. 26.16).

Debutul bolii se realizează prin hemoptizie și episoade de pneumonie iar manifestările din perioada de stare a bolii sunt înglobate în sindromul carcinoid. Acest sindrom indus de către eliberarea de serotonină, histamină și catecolamine, cuprinde diverse semne și simptome: flush- roșeață, anxietate, tremor, wheezing, edeme faciale, HTA, greață și vărsături. Radiografia toracică prezintă atelectazie în peste 70% din cazuri, mai rar imagini rotunde sau toracice normale. Se preferă tratamentul chirurgical conservator al carcinoidului pe cât posibil, având în vedere posibilitatea malignizării acestuia în scurt timp.

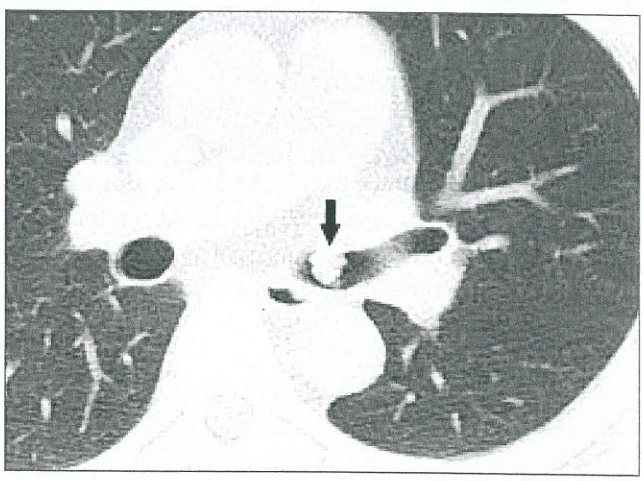


Fig.26.15. Hemangiom pulmonar capilar (sursa: www.radiologykey.org)

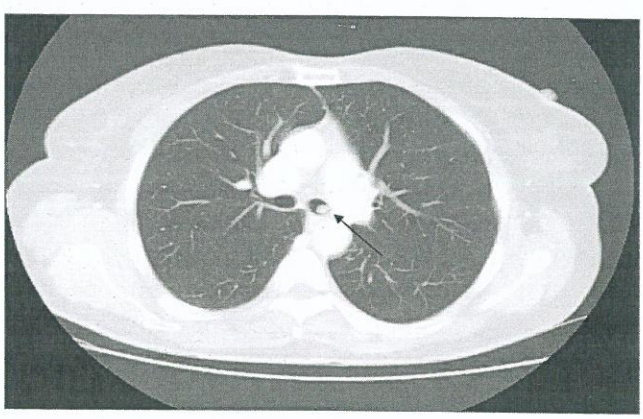


Fig.26.16. Carcinoid bronșic cu localizare la nivelul bronșiei stângi (sursa: www.archbronconeumol.org)

Tumorile nervoase bronhopulmonare benigne

a) Schwanomul este tumoră dezvoltată din teaca nervoasă a nervilor periferici care produce compresie extrinsecă a fibrelor nervoase prin dezvoltarea sa. Pacienții care prezintă acest tip de tumoră sunt în general asimptomatici, însă există și cazuri care descriu parestezii și dureri la nivelul extremităților (fig. 26.17).

b) Neurinomul și neurofibromul se dezvoltă pe seama țesutului nervos vegetativ din parenchim. Diagnosticul de certitudine este cel histopatologic, acest tip de tumoră fiind greu sau aproape deloc diferențiabilă de alte tumori pulmonare benigne. Neurofibromul mai poate fi prezent în cadrul bolii *neurofibromatoza generalizată Recklinghausen*, ca localizare pulmonară a acesteia. Dezvoltarea în volum a acestor tumori impune rezecția chururgicală, datorită riscului de apariție a tulburărilor mecanice apărute prin compresiune, care pun viața pacientului în pericol (fig. 26.18)[16,17].

Tumorile disembrioplazice benigne

a) Hamartromul reprezintă în general o tumoră benignă care poate avea origine în plămân, tegument, cord, sân sau alte părți ale organismului. La nivel celular poate fi descris ca un amestec anormal de componente tisulare ale organului de origine, în general arhitectura acestuia nefiind păstrată la nivelul leziunii. Hamartromul pulmonar poate fi deci, considerat ca o malformație benignă a țesutului pulmonar, care include țesut cartilaginos, adipos, epitelial sau muscular. Hamartromul pulmonar are o creștere lentă, rareori depășește 3-4 cm și poate fi identificat de cele mai multe ori ca o tumoră solitară.

Din punct de vedere istoric, nu au fost identificați factori de risc care să ducă la apariția acestuia, însă

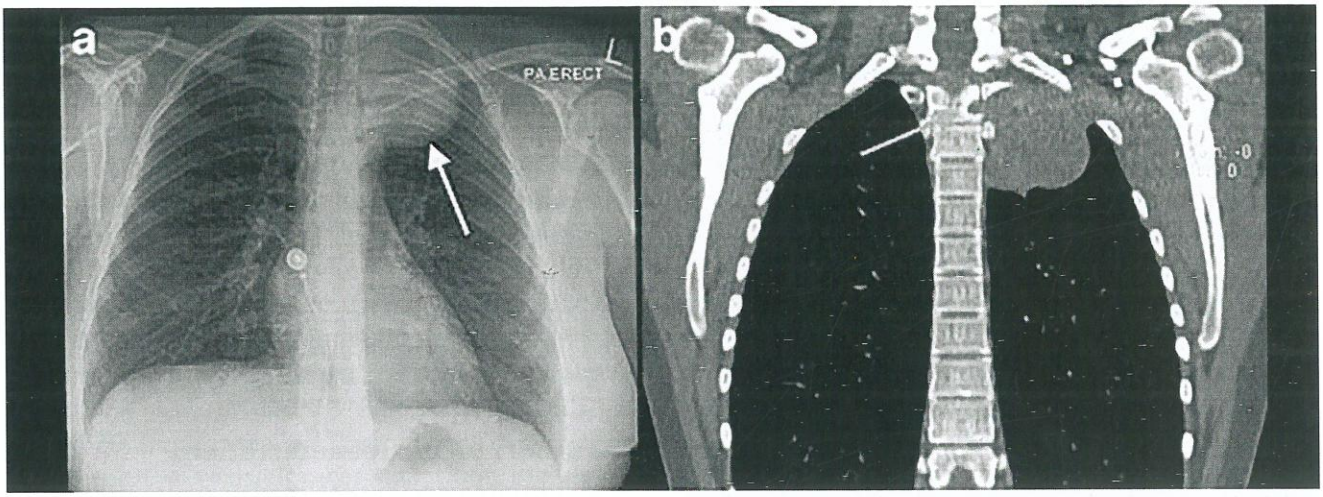


Fig.26.17. Schwanom pulmonar apical stâng (sursa: www.svuhradiology.ie)

ocazional s-au putut evidenţia legături între alterări genomice specifice şi proliferarea sarcomatoasă a tumorii.

Incidenţa hamartromului pulmonar este scăzută, 0.025% din populaţia adultă dezvoltă acest tip de neoplasm, cu predominanţă în decadele a 5-a şi a 6-a de viaţă la bărbaţi, mai rar la femei (raport 4:1). Deşi o descoperire neobişnuită, hamartromul pulmonar reprezintă cea mai comuna prezentare a unui nodul solitar sau a unei tumori benigne la nivel pulmonar.

Pacienţii sunt în general asimptomatici, însă ocazional apar simptome ca obstrucţia bronşică, cauzând astfel atelectazie, tuse cu expectoraţie, dureri toracice, dispnee, uneori hemoptizie.

Fig.26.18. Neurofibrom prezent in neurofibromatoza generalizata Recklinghausen (sursa: whttps://erj.ersjournals.com)

Majoritatea hamartroamelor pulmonare sunt descoperite accidental în timpul radiografiilor de rutină. Aspectul descris în literatură este de nodul cu calcificări în forma popcorn, sub 4 cm, rotund, situat periferic, bine delimitat. Datorită limitărilor impuse de radiografie, computer tromografia (CT) reprezintă metoda de elecţie în diagnosticul corect al acestor tumori. Totuşi, deoarece la nivelul acestui tip de tumoră există numeroase tipuri de ţesuturi, calcificări sau ţesut adipos, CT-ul devine limitat în cazurile în care pacienţii cu hamartrom nu prezintă aceste caracteristici. La un examen tomografic, hamartromul endobronşic central poate prezenta aceleaşi caracteristici ca şi carcinoid bronşic, iar in unele cazuri biopsia endobronşică sau percutană este necesară pentru a transa diagnosticul.

În ceea ce priveşte tratamentul hamartromului, acesta are indicaţie chirurgicală de rezecţie. Este încă neclar momentul indicaţiei intervenţiei datorită creşterii lente şi a simptomatologiei clinice aproape inexistente dată de acest tip de tumoră, însă unii autori sugerează necesitatea unei operaţii chirurgicale doar când aceasta înregistrează creştere tumorală în dinamică sau atunci când nu se poate face diferenţierea acesteia de o tumoră cu potenţial malign. Din punct de vedere al rezecţiilor, se preferă utilizarea cele atipice de tip *wedge* cu păstrarea integrităţii ţesutului pulmonar şi mai rar a unor

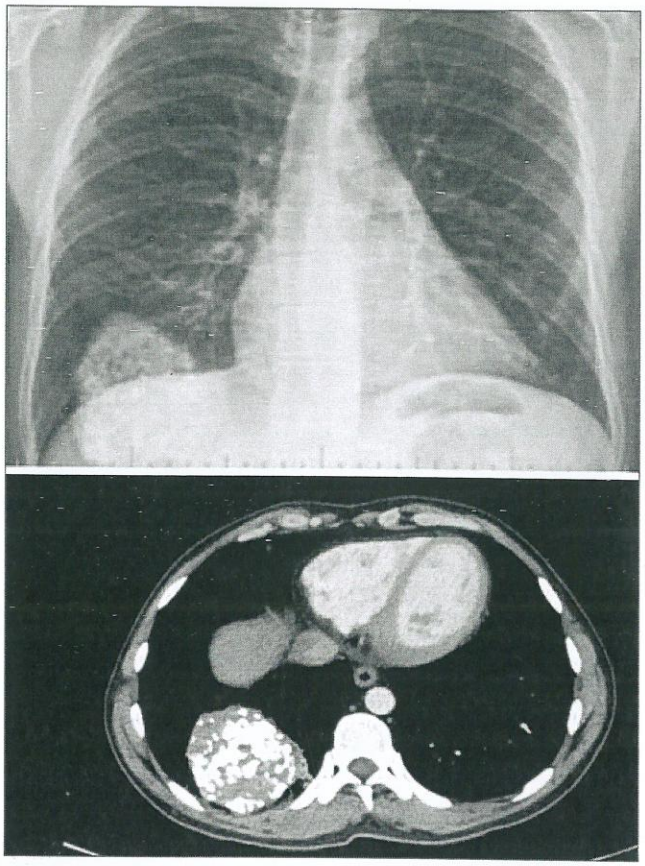


Fig.26.19. Hamartrom pulmonar gigant lob inferior drept (sursa: http://www.clinicsinsurgery.com)

lobectomii sau pneumectomii agresive (fig. 26.19) [16,17].

b) Teratomul pulmonar se poate dezvolta la nivel mediastinal sau intrapulmonar și îl întâlnim sub 2 forme:

- *Blastomul pulmonar (teratomul solid)* – tumoră bine delimitată cu creștere predominant corticală dezvoltată din celule embrionare.
- *Chistul dermoid* – tumoră încapsulată, rotundă sau ovalară de dimensiuni mari de până la 15 cm, cu resturi embrionare prezente: dinți, păr, unghii (fig. 26.20)[17].

Tumori pleurale metastatice

Majoritatea pacienților care dezvoltă metastaze pulmonare se prezintă cu metastaze extratoracice. În general, pentru a fi considerat viabil pentru mastectomie un pacient trebuie să îndeplinească o serie de criterii: boala primară trebuie să fie controlată medicamentos; să nu existe alte comorbidități; rezecția pulmonară completă să fie efectuată cu existența unei rezerve pulmonare viabile. Tomografia computerizată era considerată ca fiind cea mai importantă examinare radiologica preoperatorie, însă abilitatea acesteia de a detecta toți nodulii metastatici este scăzută. Unii chirurgi preferă și se bazează pe palparea manuală pentru a localiza nodulii care scapă CT-ului.

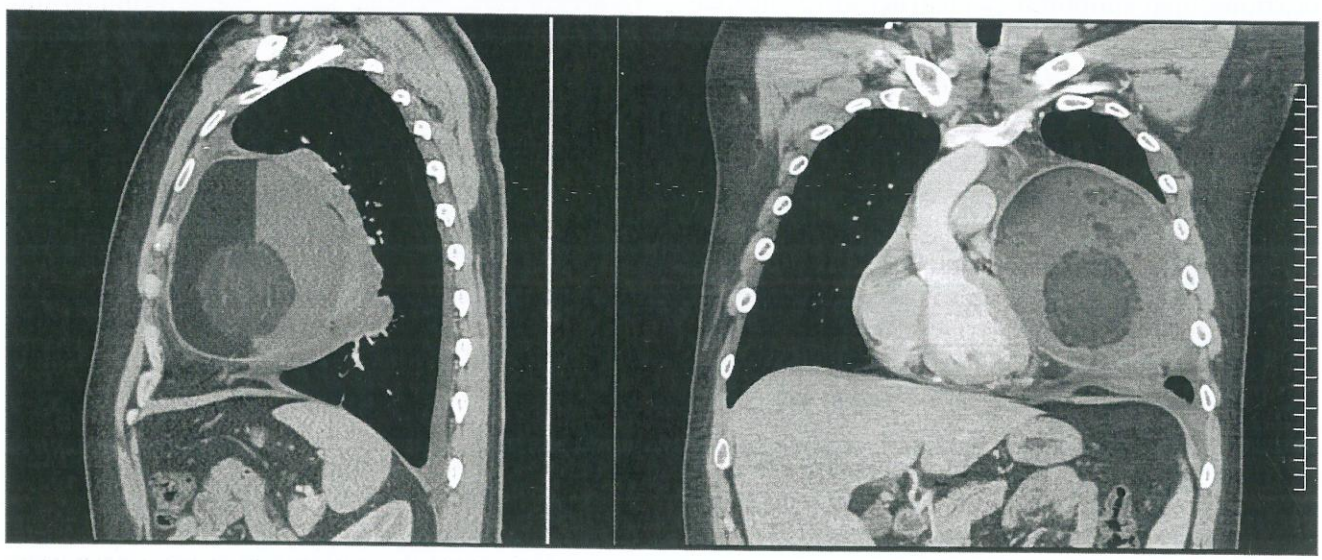


Fig.26.20. Teratom pulmonar mediastinal plămân stâng (sursa: http://www.vcuthoracicimaging.com)

Azbestul este o fibră minerală cunoscută pentru rezistența sa la temperaturi înalte și la uzură îndelungată. Utilizat pe scară largă în construcții încă din secolul XVII, milioane de muncitori au fost expuși la azbest, consecințele apărând în decursul deceniilor următoare, astfel că la finalul secolului XX s-a interzis complet utilizarea acestuia, cu excepția anumitor domenii.

Deși din punct de vedere al epidemiologiei bolilor ocupaționale legate de expunerea la azbest, primele rapoarte au apărut în anii 1930, legătura dintre azbestoză și mezoteliom a fost stabiltă în SUA în anii 1960. Expunerea la azbest are loc în domeniul mineritului, al textilelor, construcțiilor, inclusiv în mecanica automobilelor. În prezent, inclusiv demolarea structurilor care conțin azbest reprezintă o sursă frecventă de expunere.

Fiziopatologia azbestozei include absorbția prin tegumente, sistem digestiv și prin inhalație in organism. Fibrele inhalate sunt capabile să ajungă la nivelul bronhiolelor terminale unde se vor acumula în depozite stimulând celulele sistemului imunitar aferente tractului respirator, cu elibearea mediatorilor inflamației: citokine, proteaze și specii reactive de oxigen (ROS), proces care este inițiat devreme și care persistă decenii.

Expunerea la azbest poate cauza apariția unor plăci pleurale, a fibrozei pleurale difuze, efuziei pleurale, atelectaziei precum și a fibrozei pulmonare difuze cunoscută ca *azbestoza*.

Azbestoza este responsabilă de patologii diverse la nivel pulmonar, împărțite in 2 mari categorii: boli benigne (pleurite, efuziuni pleurale, atelectazii) și boli maligne legate deazbestoză (mezoteliomul malign).

- **Boli pleurale benigne legate de azbestoză:**

– *plăcile pleurale*: cea mai comună manifestare a azbestozei, cu o perioadă de latență a bolii de până la 20 de ani, silențioase din punct de vedere clinic, acestea se identifică relativ ușor cu ajutorul radiografiei toracice care relevă de obicei leziuni bilaterale, rotunde, asimetrice de obicei în proces de calcificare

– *efuziunea pleurală benignă*: pleurită de dimensiuni reduse, unilaterală care se resoarbe spontan la câteva săptămâni de la consultul pneumologic, lăsând în urmă un grad redus de îngroșare a pleurei

– *pleuritele*: efuziuni pleurale acute, efuziuni pleurale exudative, îngroșarea pleurei, sau durere conică datorată acumulărilor de azbest la acest nivel, acestea pot fi cronice sau acute, simptomatice sau descoperite accidental; persistența simptomelor și a leziunilor radiografice precum și transformarea caracterului acestora în dinamică sugerează malignitate

– *atelectazii* observate la nivelul pleurei viscerale care se contractă în jurul unei arii de țesut pulmonar, lăsând în multe situații imagini de benzi parenchimatoase localizate și rotunde, cu o extremitate îndreptată spre hil (semnul cometei).

- **Boli maligne legate de azbestoză**

Mezoteliomul a fost descris ca un neoplasm insidios datorită perioadei de latență îndelungate până la 40 de ani în unele cazuri – după expunerea la azbest. Creșterea sa are ca punct de plecare mezoteliul pleural dar poate să apară și la nivelul peritoneului sau tunicii vaginale. Cu o incidență crescută în decadele a 5-a și a 6-a de viață, mezoteliomul înregistrează incidență redusă (aprox. 3300 de noi cazuri anual) față de cancerul pulmonar. Apariția acestui neoplasm a scăzut în SUA în ultimul deceniu, însă totuși există încă zone endemice unde incidența este în creștere, regiuni ale lumii în care industria navală predomină.

După cum s-a menționat anterior, fibrele de azbest sunt principalele responsabile de declanșarea bolii. Prin inhalarea acestora de către muncitorii expuși, fibrele rămân cantonate la baza plămânilor, unde inițiază o reacție inflamatorie. Fibrele sunt fagocitate de către celulele mezoteliale declanșând astfel o cascadă oncogenică în cadrul căreia au loc reacții de activare a unor oncogene precum c-Myc și c-Jun care se leagă de receptorii factorului epidermal de creștere (EGFR), promovând astfel antiapoptoza genelor de tip Bcl-xl. Alt factor implicat în apariția mezoteliomului pare a fi radioterapia.

Simptomatologia mezoteliomului este relativ nespecifică și poate fi întâlnită în majoritatea proceselor benigne sau maligne intratoracice. Pacienții prezintă tuse neproductivă și dispnee. Uneori durerea toracică poate fi singurul simptom, descrisă ca un junghi cu localizare precisă, datorate fie secundar

invaziei tumorale la nivelul peretelui toracic (dureri osoase), fie prin invazia structurilor nervoase brahiale, intercostale sau paravertebrale, apărând așa-numita durere neuropată. În fazele avansate ale bolii pot să apară scădere ponderală până la caşexie, transpirații nocture și febră.

La examenul obiectiv se pot decela mase de țesut moale la palpare și matitate la percuție datorată efuziei pleurale. Unii pacienți pot dezvolta chiar scolioză de partea ipsilaterală a tumorii.

Efuziile pleurale sunt prezente în mod constant în general pe partea dreaptă, doar 5% în din cazuri găsindu-se bilateral. Plăcile pleurale sunt comune,1 din 5 pacienți dezvoltând fibroză bazilară caracteristică azbestozei cronice. Tomografia computerizată poate releva nodularitate la nivel pleural; rezonanța magnetică nucleară (RMN) poate defini invazia la nivelul diafragmului și a structurilor mediastinale, detalii importante în pregătirea preoperatorie iar PET-CT este util datorită proprietăşilor hipercatabolice ale mezoteliomului, acesta fiind util nu numai în stadializarea tumorii cât și în evaluarea postoperatorie și post terapeutică.

Diagnosticul mezoteliomului este în general dificil, având în vedere statusul relativ rar al acestei tumori. Cel mai întâlnit tip de țesut întâlnit în biopsiile recoltate de la pacienții suspecți de mezoteliom este de tip epiteloid și este asociat cu cel mai bun prognostic. Țesuturile sarcomatoase pe de altă parte au un prognostic rezervat. Cea mai bună metodă de depistare si diagnosticare rămâne biopsia de aspirație cu ac fin din cadrul toracoscopiei video-asistate cu vizualiarea directă a nodulilor pleurali.

Există mai multe sisteme de stadializare a mezoteliomului:

- Buchart – descrierea simplă a extensiei tumorii indiferent de tipul histologic al acesteia
- Brigham – definește gradul de rezecabilitate al tumorii și implicarea nodulilor
- TNM – cel mai comun si cel mai folosit sistem utilizat in prezent, bazat pe extensia tumorii, numarul de noduli și metastazarea în diferite organe

Odată stabilit *diagnosticul histopatologic* de mezoteliom malign, se începe planul de tratament conform unui protocol bine stabilit, avându-se în vedere evaluarea completă a comorbidităților, a statusului cardiac și a funcției pulmonare. Chirurgia este recomandată pacienților aflați în stadiul I fără comorbidități imporante, a căror status funcțional le permite. Pacienții in stadiul I declarați inoperabili din cauza patologiilor asociate pot fi monitorizați sistematic sau pot fi candidați la tratamentul cu citostatice. Stadiile II-III beneficiază de triplă terapie care include rezecție, chimio și radioterapie, în timp ce chimioterapia ca modalitate unică de tratament se adresează celor aflați în stadiul IV [16].

Chirurgia se efectuează la pacienții care sunt considerați eligibili pentru operație, majoritatea aflându-se în stadiul I, fără noduli și fără metastaze. Procedura standard utilizată la scară largă este pneumectomia extrapleurală (EPP) care reprezintă o excizie radicală a plămânului împreună cu pleura parietală și viscerală, pericard și diafragm urmată de reconstrucție sintetică. Prezența nodulilor intra- și extrapleurali, precum și disecția lor sistematică are o importanță deosebită în prezicerea ratei de supraviețuire postoperatorie. Autori ai studiilor realizate pe pacienții tratați chirurgical cu EPP, fără noduli extrapleurali, cu margini de rezecție negative la biopsia postoperatorie, au demonstrat supraviețuirea la 5 ani în procent de 46%. Prognosticele mai puțin favorabile au fost observate la pacienții cu implicare nodulară extrapleurală cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 15%. În cazurile care necesită triplă terapie se utilizează operație de citoreducție tumorală cu păstrarea țesutului pulmonar alături de chimioterapie și radiații (terapia trimodală).

Păstrarea integrității pulmonare are ca mod de abordare pleurectomia si decorticarea plămanului afectat și are ca rată de supraviețuire la 1,2,3,4 și 5 ani 51%, 26%, 16, 11% și 9%. Un alt mod de abordare chirurgicală mai puțin utilizat este reprezentat de către terapia fotodinamică, care utilizează un compus bazat pe porfirină care reacționează în prezența luminii pentru a cauza distrucție celulară directă declanșând o serie de evenimente apoptotice. Chirurgia paliativă rămâne opțiunea viabilă pentru pacienții care nu sunt declarați apți din punct de vedere clinic pentru o intervenție chirurgicală mai

agresivă. Cu ajutorul toracoscopiei video-asistate se poate aplica purdă de talc prin intermediul unui tub pentru a ameliora dispneea și această metodă permite chirurgului să efectueze proceduri de citoreducție. Pentru a spori comfortul pacienților aflați in stadii avansate, se poate insera un tub de dren toracic la nivel pleural care să permită personalului medical drenarea periodică a lichidului pleural excesiv.

Radioterapia s-a dovedit a fi utilă în reducerea dimensiunii tumorale însă nu și în îmbunătățirea ratei de supraviețuire. La ora actuală există tehnica radioterapiei prin modularea intensității (IMRT) care s-a demonstrat a fi utilă în cazul pacienților tratați chirurgical prin pneumectomie extrapleurală. La acești pacienți hemitoracele ipsilateral pare a fi cel mai comun punct de recividă iar în studiile realizate pe pacienți controlul local al leziunii a fost de 100%.

Istoria ***chimioterapiei*** în mezoteliomul pleural malign a reprezentat o provocare datorită răspunsului clinic slab la agenții utilizați în trialurile de fază II. Printre aceștia se numără pemetrexed, cisplatina, bevacizumab, sunitinib și gemcitabina cu rate limitate de supraviețuire. Combinația dintre pemetrexed si cisplatin se considera a fi la ora actuală, terapia de primă linie in mezoteliom la pacienții cu tumori nerezecabile cu o medie a ratei de supraviețuire de 12,1% la 9 luni. Mai mult decât atat, studiile au demonstrat că pacienții care au primit combinația de chimioterapice împreuna cu acid folic și Vitamina B12 au avut cele mai bune rezultate în ceea ce privește toxicitatea redusă si complianța la mai multe ședințe de tratament, față de cei care nu au primit aceste suplimente.

În cadrul celui mai important trial realizat la pacienții cu mezoteliom, EMPACHIS, au fost studiate mai multe variabile legate de calitatea vieții acestora. Ameliorarea simptomatologiei, tuse, durere toracică, dispnee, după aproximativ 4 ședințe de chimioterapie precum și îmbunătățirea globală a calității vieții și a fatigabilității sunt câteva dintre concluziile acestui trial [16,17].

Tumori ale peretelui toracic

Din această categorie fac parte neoformațiile primitive sau metastatice ale scheletului toracic sau ale țesuturilor moi din constituția peretelui toracic. Cele primitive reprezintă 2% dintre care peste 50% sunt de părți moi. Din punct de vedere histopatologic, acest tip de tumori se pot împarți și în tumori benigne sau tumori maligne.

Inițial, manifestările clinice și de laborator nu evidențiază diferențieri între tipul benign și malign și de aceea toate formațiunile tumorale trebuie considerate de natură malignă până la momentul diagnosticului cert. Clinic, acestea se manifestă prin durere și formațiune palpabilă la nivel toracic și datorită tabolului clinic slab, pacienții se prezintă frecvent în stadii avansate.

Tumorile benigne ale părților osoase

a) Osteocondromul este întâlnit în 50% din totalitatea tumorilor fiind cea mai frecventă tumoră beningnă toracică. Statisticile indică o frecvență de trei ori mai mare la sexul masculin. De regulă tumora își începe dezvoltarea în copilărie și devine dureroasă pe măsură ce crește în dimensiuni sau când se malignizează. Tumora este întâlnită cu predilecție la nivelul joncțiunii condrocostale sau condrosternale, este netedă, de consistență dură, iar la examenul histopatologic are structura cartilaginoasă intercalată cu structură osoasă. Radiologic, se constată o opacitate rotundă de intensitate subcostală cu incrustații calcare. Osteocondroamele ce apar după pubertate și la adulți, trebuie extirpate, iar cele apărute la copii trebuie monitorizate atent, iar dacă se constată o creștere rapidă, trebuie rezecate.

b) Condromul reprezintă 15% din tumorile osoase toracice benigne, dezvoltându-se la nivelul joncțiunii costocondrale. Spre deosebire de osteocondrom, statisticile indică o distribuție egală între sexe. Clinic se caracterizează printr-o formațiune tumorală cu creștere lentă, indoloră ce progresează lent în dimensiuni, uneori cu aspect lobulat. Radiologic se observă o opacitate cu caracter expansiv ce subțiază corticala osului. Deoarece condromul și condrosarcomul nu se pot diferenția pe datele clinice si radiologice, condroamele trebuie considerate maligne și rezolvate prin excizie chirurgicală largă.

c) Osteomul este o tumoră mai rar întâlnită. Clinic se constată o formațiune dură, fixă, bine delimitată iar radiologic are aspect de opacitate densă, bine delimitată și uneori se poate prezenta ca o zonă translucidă cu inel sclerotic osos.

d) Tumora cu mieloplaxe apare frecvent în rândul femeilor. La palpare se evidențiază o formațiune moale cu aspect pseudoinflamator ce determină distrucția osului și evoluează cu durere. Tratamentul presupune extirparea coastei afectate.

e) Displazia fibroasă este o afecțiune chistică, cu dezvoltare la nivelul porțiunii postero-laterale a coastelor. Se caracterizează prin transformarea fibroasă a cavității medulare costale. Se prezintă ca o tumoră indoloră, ce progrsează lent în dimensiuni și poate interesa în mod egal ambele sexe. Dezvoltarea începe în copilărie, frecvența maximă întâlnindu-se intre 5-20 ani. Radiologic se constată o leziune expansivă, cu subtierea corticalei, iar aspectul central este de „sticlă pisată". Displazia fibroasă este caracteristică sindromului Albright, împreună cu pigmetarea cutanată și pubertatea precoce la femei. Tratamentul presupune rezecție costală limitată.

f) Histiocitoza X este practic o boala a sistemului reticulo-endotelial ce grupează 3 afecțiuni Granulomul eozinofil (forma localizată), boala Letterer-Siwe și boala Hans-Schiller-Christian (forma generalizată). Localizarea la nivelul coastelor se remarcă în 10% din cazuri și este frecvent confundată cu osteomielita datorită asociterii febrei și hiperleucocitozei. Tratamentul presupune biopsia excizională în formele localizate, iar in formele generalizate este recomandat tratamentul cu corticoizi, radioterapia și chimioterapia.

Tumorile maligne ale părților osoase

a) Mielomul este cea mai frecventă neoplazie a peretelui toracic osos întâlnit în aproximativ 35% din totalitatea cazurilor, putând fi solitar sau ca o manifestare în cadrul mielomului multiplu. Predomină la pacienții de sex masculin și este caracteristic decadelor 5-6 de viață. Clinic, se manifestă prin durere care poate fi prezentă chiar și în lipsa unei fomațiuni palpabile. Radiologic se constată o leziune osteolitică cu subțierea corticalei. În mod frecvent apare fractura patologică ce reprezintă elementul cheie pentru stabilirea diagnosticului. De asemenea, se constată anemie, VSH crescut, electroforeza proteinelor modificată, hipercalcemie si proteine Bence-Jones in urină. Tratamentul presupune rezecție limitată cu excizie locală, urmată de terapie radiantă în formele solitare și chimio- și radioterapie în mielomul multiplu.

b) Condrosarcomul reprezintă 30% din totalitatea tumorilor maligne osoase ale peretelui toracic. Se dezvoltă predominant la pacienții de sex masculin și este caracteristic decadelor 3-4 de viață. Clinic se manifestă ca și o formațiune tumorală dură și dureroasă cu progresie rapidă în dimensiuni. Fractura patologică este rară. Radiologic se constată o masă lobulată ce ia naștere din porțiunea medulară a osului, corticala este distrusă, cu margini slab delimitate. Extinderea tumorii poate fi confirmată prin examinarea computer tomografică. Condrosarcomul crește încet și dă recurențe locale. Metastazele apar tardiv, iar rezecția largă este asociată cu o rată crescută de supraviețuire la 10 ani.

c) Sarcomul Ewing este întâlnit în 12% din malignitățile peretelui toracic, apare sub 20 ani și este mai frecvent la bărbați. Evoluția tumorii este rapidă și dureroasă. Se constată uneori anemie, hiperleucocitoză, VSH crescut și stare generală alterată. Radiologic se constată aspecte simultane de zone osteolitice și osteocondensate, osul putând avea aspect de „foi în ceapă". Se pot constata de asemenea și spiculi radiari pe suprafața osului. Datorită creșterii rapide, are loc și metastazarea rapidă spre plămâni și alte oase. Rezolvarea chirurgicală nu este indicată, însă sarcomul Ewing este radiosensibil și asociat cu o rată de supraviețuire la 5 de ani de 50%.

d) Sarcomul osteogenic repezintă 6% din totalul neoplasmelor componentei osoase ale peretelui toracic. Se dezvoltă frecvent la copii și tineri, în special la sexul masculin. Tumora are o creștere rapidă în dimensiuni și este dureroasă. Radiologic se constată distrucție osoasă, cu margini slab delimitate. Se pot observa și calcifieri în unghiurile drepte ale corticalei. Tratamentul constă în excizie chirurgicală largă. Rata de supravietuire la cinci ani este apreciata la 20%.

Tumorile benigne ale părților moi

Din această categorie fac parte ***fibroamele, lipoamele, tumorile cu celule gigante, tumorile neurogene și hemangioamele***. Acestea nu prezintă particularități, toate necesitând rezecție locală.

O mențiune aparte trebuie făcută pentru ***tumorile desmoide***. Acestea reprezintă 40% din totalul

tumorilor benigne ale părților moi de la nivelul toracelui. Apar intre 20-40 ani cu repartiție egală între sexe. Particularitatea acestor formațiuni tumorale constă în faptul ca pot infiltra plexul brahial și vasele gâtului și se pot extinde în cavitatea pleurală, determinând deplasarea elementelor mediastinale. În caz de extirpare necorespunzătoare prezintă risc de malignizare și tendință la recurență, de aceea se recomandă excizie larga cu radioterapie postoperatorie în functie de caz.

Tumorile maligne ale părților moi

a) Histiocitomul fibros reprezintă cea mai frecventă neoplazie a peretelui toracic. Se dezvoltă mai frecvent la bărbati în decada 5-7 de viață. Este o tumoră nedureroasă și progresie lentă cu proprietatea de a se extinde prin contiguitate de-a lungul fasciilor sau fibrelor musculare, având o rată înaltă de recurență. La femei, graviditatea accelerează creșterea tumorii. Tumora nu raspunde la chimioterapie si iradiere, tratamentul fiind rezecția largă în țesut sănătos.

b) Rabdomiosarcomul ca și frecvență ocupă locul doi, dupa histiocitomul fibros, reprezentând o tumoră profundă, nedureroasă, localizată la nivelul muschilor striați ai peretelui toracic. Este caracterizată prin creșterea sa rapidă cu evoluție spre necroză. Este mai frecventă la copiii de sexul masculin. Ca și tratament este indicată rezecția largă.

c) Liposarcomul apare frecvent la adulți după decada 4 de viață. Recurenta locală este cunoscută și ca atare se practică excizia largă. Chimioterapia și radioterapia nu au efect satisfacător.

d) Neurofibrosarcomul apare la adulți, având adesea ca punct de plecare nervi intercostali. Se asociază frecvent cu boala Recklinghausen. Tratamentul este reprezentat de excizia chirurgicală.

e) Leiomiosarcomul apare mai frecvent la femei, în perioada adultă. Se caracterizează prin evoluție rapidă cu metastaze și recurentă locală. Este indicată excizia largă.

f) Sarcomul pulmonar reprezintă aproximativ 0.5% din totalitatea tumorilor maligne pulmonare și sunt un grup de neoplasme non-epiteliale rare care își au originea în celulele mezenchimale pulmonare. Acestea își pot avea originea din elementele mezenchimale ale peretelui bronșic, vase sau stroma pulmonară și de obicei se infiltrează în țesutul pulmonar unde creează tumori fără capsulă dar bine delimitate care se pot extinde până la bronhii însă fără a inflitra epiteliul acestora.Varietatea diferitelor tipuri de țesut moale sarcomatos reflectă multitudinea celulelor mezenchimale diferite aflate la nivelul țesutului pulmonar.

Diagnosticul tuturor sarcoamelor pulmonare necesită biopsie, uneori chiar imunohistochimie pentru a diferenția localizările centrale de cele periferice ale tumorii. Sarcoamele pulmonare reprezintă un grup de tumori agresive care sunt prezente în cursul evoluției unei boli avansate iar cel mai comun tip de sarcom pulmonar primar este leiomiosarcomul (30%) urmat de histiocitomul fibros malign, ultima entitate histologică fiind sarcomul sinovial. Sarcomul sinovial se localizează central în majoritatea cazurilor deși au fost raportate în literatură tumori periferice care pot deveni invazive local. La computer tomograf leiomiosarcomul este delimitat de către margini fine, are o formă rotundă și o densitate heterogenă. Datorită creșterii rapide în dimensiuni, necroza și hemoragia sunt simptome comune.

Subtipurile histologice pot fi diferențiate cu ajutorul imunohistochimiei folosind markeri precum demina, actina, vimentina. Condrosarcoamele pulmonare reprezintă o altă categorie de sarcoame localizate la nivelul bronhiilor centrale sau periferice, în parenchimul pulmonar. Sub aspect simptomatologic majoritatea debutează cu tuse seacă sau hemoptizie. O altă tumoră de tip sarcomatoid este sarcomul Kaposi, care apare la pacienții diagnosticați cu SIDA care au CD4 sub 100 celule/mm.

Tratamentul de elecție este reprezentat de către rezecția totală a lobului afectat împreună cu nodulii limfatici iar in cazul marginilor de rezecție în țesut patologic se preferă radioterapia sau reintervenția chirurgicală, cu mențiunea că o rezecție incompletă este asociată cu rată de supraviețuire scăzută (tabel 26.5) [16,17].

g) Limfomul primar pulmonar (PLLs) este rar si indolent și reprezintă mai puțin de 0.4% din totalitatea limfoamelor. Datorită rarității sale, diagnosticul poate fi pus bazat pe 2 criterii: existența unei

Tabel 26.5. Sarcoame primare pulmonare [sursa: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 2-Volume Set, 5th edition, 2015]

Sarcoame primare pulmonare
Leiomiosarcom
Sarcom cu celule fusiforme
Rabdomiosarcom
Histiocitom fibros malign
Angiosarcom
Fibrosarcom
Hemangiopericitom malign
Sarcom neurogen
Sarcom sinovial
Sarcomul Kaposi
Liposarcom

tumori care implică plămânul ca localizare primară și o evaluare riguroasă pentru orice altă patologie extratoracică anterioară diagnosticului. Limfonul Non-Hodgkin reprezintă majoritatea PLL, afectează unul sau ambii plămâni (parenchim și/sau bronhii), nu există o predilecție bazată pe sex și perioada de apariție se estimează a fi între decadele a 5-a și a 7-a de viață.

Radiografic, tumorile se pot prezenta ca opacități unice sau multiple, noduli sau mase cu sau fără implicarea ganglionilor adiacenți. Diagnosticul cel mai cert se pune cu ajutorul intervenției chirurgicale iar în 30-40% din cazuri se utilizează ca metode adjuvante, bronhoscopia sau electroforeza proteinelor din ser.

Deși nu există ghiduri oficiale în tratamentul limfomului, intervenția chirurgicală este de elecție în boala localizată, fără metastaze, în timp ce chimioterapia sau radioterapia adjuvantă reprezintă unica modalitate de tratament în limfoamele avansate.

Tipuri de limfoame primare pulmonare:

• ***Limfomul MALT*** reprezintă un tip de limfom extranodal rar, care se dezvoltă din țesutul limfoid mucos al bronhiilor, pe un fond inflamator preexistent. Acesta apare în jurul vârstei de 60 de ani, asimptomatic în puține cazuri, alteori debutând cu febră, astenie, iar din punct de vedere respirator cu dispnee și tuse având predispoziție mai mare pe un organism cu patologii autoimune. Examenul paraclinic de referință și diagnostic este tomografia computerizată unde acest limfom se prezintă sub formă de consolidări rotunde sau segmentate cu bronhograma aerică, urmat de biopsie. Chimioterapia și imunoterapia reprezintă modalitățile de elecție în tratamentul limfomului MALT.

• ***Limfomul cu celule B*** are manifestări sistemice precum (febră, malarie, pierdere în greutate) precum și respiratorii: tusee dispnee, durere toracică și insuficiență respiratorie acută. Bioumoral apar leucopenia și limfocitopenie în aproximativ 20-30% din cazuri și există evidențe serologice ale unei infecții anterioare cu EBV (Epstein-Barr Virus). Tomografic se evidențiază noduli multipli, inflitrat reticulonodular rar și cavitație în 10-25% din cazuri. La fel ca și in cazul limfomului MALT tratamentul este limitat la chimioterapie.

• ***Limfomul intravascular cu celule B*** apare pacienții în vârstă și debutează cu dispnee, hipertensiune pulmonară și cu o simptomatologie clinică mimând tromboembolismul pulmonar. Bioumoral apare un sindrom inflamator cu creștere semnificativă a LDH și IL2, iar din punct de vedere respirator, insuficiența respiratorie se manifestă prin scăderea marcată a PaO_2 și a $PaCO_2$, cu o capacitate respiratorie de difuziune scăzută. Radiografia toracică poate fi normală sau poate arăta efuziune pleurală sau inflitrate reticulonodulare. Tomografia computerizată prezintă umbre reticulonodulare bilaterale sau arii de sticlă mată sau efuziuni pleurale.

• ***Limfomul pulmonar primar cu celule T/NK*** reprezintă un grup de cancere rare și agresive care se formează din celulele limfocitare T aflate la diferite nivele de maturitate. Organizația Mondiala a Sănătății a împărțit diversele tipuri de limfoame pulmonare în 2 mari categorii: neoplasmele precursorilor limfocitelor T care includ limfomul/leucemia T-limfoblastic și neoplasmele periferice derivate din celulele limfocitare T, care sunt subcategorizate ca fiind leucemii.

Concluzii

Descoperirile recente în materie de screening al cancerului pulmonar, proceduri chirurgicale, aparate

noi de radioterapie și dezvoltarea a noi scheme de terapie țintită medicamentoasă sau imunoterapie, au dus la schimbarea radicală a managementului tumorilor pulmonare. Interacțiunea și comunicarea dintre pneumologi, chirurgi, radioterapeuți și oncologi este esențială pentru realizarea unui plan terapeutic cât mai bun, cu scop în prelungirea supraviețuirii și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu cancer pulmonar.

BIBLIOGRAFIE

1. Bogdan MA, Pneumologie. Editura Universitară „Carol Davila", 2008, București
2. Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Archived 4 March 2016. National Cancer Institute
3. Dubin S, Griffin D. Lung Cancer in Non-Smokers. 2020, Missouri Medicine
4. Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM (eds.). Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders (5th ed.). 2015, McGraw-Hill
5. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (6th ed.), 2016
6. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment. National Cancer Institute. 2019
7. Small Cell Lung Cancer Treatment. National Cancer Institute. 2019
8. Non-Small Cell Lung Cancer Signs and Symptoms. Cancer.org. American Cancer Society, 2018
9. Gutierrez A, Suh R, Abtin F, Genshaft S, Brown K, Seminars in Interventional Radiology, 2015
10. Weart TC, Miller KD, Simone CB., Cancer Management and Research, 2018
11. Horn L, Lovly CM. Harrison's Principles of Internal Medicine (20th ed.). 2018, McGraw-Hill
12. Davies RJ, Lee YC. Oxford Textbook Medicine (5th ed.). OUP Oxford, 2018
13. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Aluru JS, Barsouk. Contemporary Oncology (Poznan, Poland), 2021
14. Tobias J, Hochhauser D. Chapter 12. Cancer and its Management (6th ed.). Wiley-Blackwell, 2019
15. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, Abraira V, Roqué I, Figuls M .The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018
16. Lung Nodules (Pulmonary Nodules) - Cleveland Clinic, 2021
17. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al: The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol, 2015

27

MANIFESTĂRILE PULMONARE ÎN COLAGENOZE

Iulia Szabo, Simona Rednic

Colagenozele (sau bolile de țesut conjunctiv) sunt boli autoimune sistemice cronice care pot afecta orice sistem sau organ. Manifestări pulmonare variate cu interesarea parenchimului pulmonar, a căilor aeriene mari și mici sau a pleurelor sunt frecvent întâlnite în această categorie de boli.

Dintre multiplele entități pulmonare descrise în cadrul colagenozelor, pneumopatiile interstițiale difuze (PID) domină ca prevalență. Hipertensiunea pulmonară (HTP), pleuritele și pleureziile, respectiv bronșiolitele (foliculare sau obliterante) și bronșiectaziile sunt identificate în mod diferențiat în funcție de tipul de colagenoză.

Din acest motiv, PID merită o atenție deosebită și va fi tratată în cele ce urmează ca o manifestare comună colagenozelor cu sublinierea asemănărilor și diferențelor în termeni clinici, radiologici și prognostici între diversele colagenoze.

PID sunt un grup heterogen de boli cu etiologie și prognostic variat caracterizate prin expansiunea compartimentului interstițial prin infiltrat inflamator și/sau fibroză cu manifestări clinice, funcționale, radiologice și patologice similare.

Etiologia PID:

- expunere la pulberi organici și anorganici
- iatrogene, induse medicamentos sau secundare radioterapiei
- manifestări pulmonare în cadrul bolilor autoimune sau granulomatoase (ex. sarcoidoza) sistemice
- idiopatice

Încadrarea nosologică a PID este de importanță majoră deoarece tratamentul și prognosticul sunt specifice fiecărei forme etiologice. Un algoritm de abordare diagnostică a PID este exemplificat în fig. 27.1.

Pneumopatiile interstițiale difuze (PID) asociate colagenozelor

Epidemiologie

- afectarea interstițiului pulmonar este des întâlnită în colagenoze și uneori poate preceda alte manifestări specifice bolilor de țesut conjunctiv
- prevalența PID asociată colagenozelor este dificil de estimat din mai multe considerente: (1) aceste patologii autoimune sunt rare și (2) heterogene (astfel încât prevalența variază în funcție de caracteristicile populației studiate), iar (3) metodele de diagnostic utilizate variază între diferitele studii (ex. probe funcționale respiratorii versus radiografie versus HRCT versus autopsie)
- 15% dintre pacienții inițial diagnosticați cu pneumonită interstițială nespecifică/„nonspecific

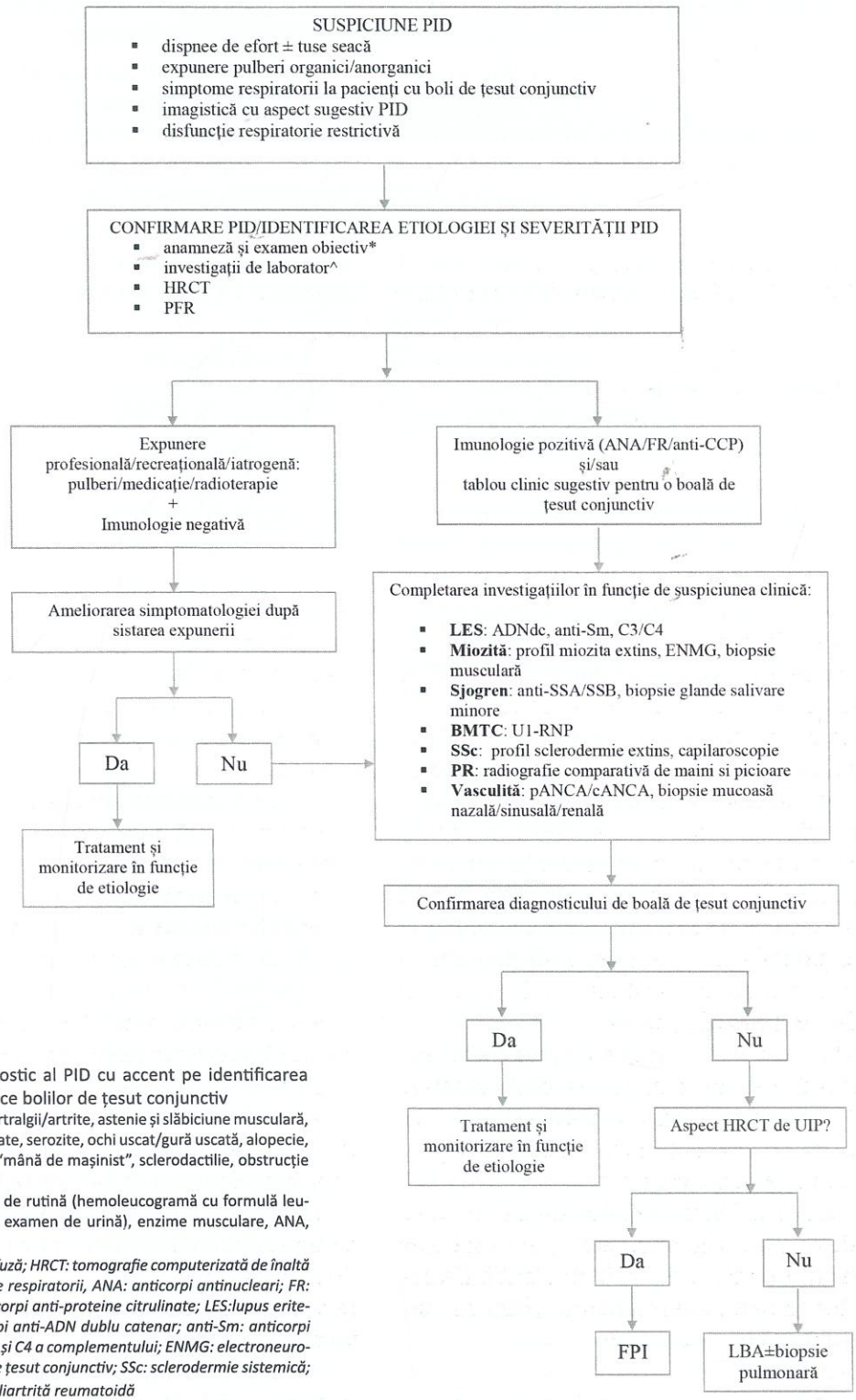


Fig.27.1. Algoritm de diagnostic al PID cu accent pe identificarea trăsăturilor specifice bolilor de țesut conjunctiv

*anamneză și examen obiectiv: artralgii/artrite, astenie și slăbiciune musculară, fenomen Raynaud, fotosensibilitate, serozite, ochi uscat/gură uscată, alopecie, papule Gottron, rash heliotrop, "mână de mașinist", sclerodactilie, obstrucție nazală, neuropatie periferică

^investigații de laborator: bilanț de rutină (hemoleucogramă cu formulă leucocitară, ASAT, ALAT, creatinină, examen de urină), enzime musculare, ANA, FR, anti-CCP

PID: pneumopatie interstițiala difuză; HRCT: tomografie computerizată de înaltă rezoluție; PFR: probe funcționale respiratorii, ANA: anticorpi antinucleari; FR: factor reumatoid; anti-CCP:anticorpi anti-proteine citrulinate; LES:lupus eritematos sistemic; ADNdc: anticorpi anti-ADN dublu catenar; anti-Sm: anticorpi anti-Smith; C3/C4: fracțiunea C3 și C4 a complementului; ENMG: electroneuromiografie; BMTC: boală mixtă de țesut conjunctiv; SSc: sclerodermie sistemică; PR: poliartrită reumatoidă

interstitial pneumonia" (NSIP) se dovedesc a avea un tip de colagenoză

• PID asociată colagenozelor trebuie diferențiată de pneumopatiile interstițiale cu caracteristici autoimune/„interstitial pneumonia with autoimmune features" (IPAF) definită conform criteriilor de clasificare ERS (European Respiratory Society)/ATS (American Thoracic Society) din 2015 (fig. 27.2); IPAF se referă la acele forme de PID asociate cu manifestări clinice, serologice sau morfologice caracteristice colagenozelor, dar care însă nu îndeplinesc criteriile de diagnostic/de clasificare pentru o boală de țesut conjunctiv specifică

• PID este frecvent întâlnită în SSc, PR și polimiozită (PM)/dermatomiozită (DM) comparativ cu restul colagenozelor – sindrom Sjogren primar (SSp), LES, BMTC, unde prevalența este mai scăzută

• aproximativ 50% dintre pacienții cu SSc formă cutanat difuză și 25% dintre pacienții cu SSc formă cutanat limitată; în rândul pacienților sclerodermici, PID reprezintă principala cauză de mortalitate

• prevalența PID-PR variază între 2.2% [16] și 7.7 %

• prevalența PID-PM/DM variază între 31% în studii retrospective pe cohorte heterogene de pacienți cu diferite fenotipuri clinice de miopatii inflamatorii idiopatice și 73%-86% în rândul pacienților cu sindrom antisintetazic și anticorpi anti-Jo-1 pozitivi; o formă rapid progresivă de PID caracterizează pacienții cu anticorpi anti-MDA-5 (melanoma differentiation-associated protein 5) pozitivi

• prevalența PID-Sjogren este 20% în rândul populației asiatice și 10% în rândul populației europene conform unei meta-analize a 23 de studii

• prevalența PID-LES este estimată la 2%

Patogeneză

• cele mai multe date legate de patogeneza PID în colagenoze provin de la pacienții cu SSc

• 2 ipoteze:

– sub influența anumitor factori de mediu, interstițiul și alveolele sunt infiltrate cu celule inflamatorii care distrug parenchimul pulmonar, stimulează recrutarea fibroblaștilor și a miofibroblaștilor, precum și tranziția epitelial-mezenchimală, având ca rezultat final producerea în exces de colagen și alte componente ale matricei extracelulare

– un alt model patogenetic propune generarea locală, pulmonară de auto-antigeni ca răspuns la acțiunea unor factori externi cu formarea ulterioară de complexe antigen-anticorp și inițierea unei cascade de procese inflamatorii și profibrotice; un argument în favoarea acestei ipoteze o reprezintă identificarea în sputa pacienților cu PR a anticorpilor anti-CCP cu mult timp înainte de apariția manifestărilor articulare

Factori de risc

PID-SSc

• pacienții cu SSc formă cutanat difuză (extinderea proximală a indurării tegumentare, proximal de coate și genunchi) prezintă un risc crescut de a dezvolta PID in primii 3-5 ani de evoluție ai bolii

• pacienții cu SSc formă cutanat limitată (indurarea tegumentară este adesea limitată la nivelul mâinilor și extremităților distale și mai puțin la nivelul feței și gâtului) cu evoluție îndelungată a bolii, frecvent dezvoltă PID tardiv

• etnia afro-americană

• scor cutanat inalt (modified Rodnan skin score/mRSS)

• valori crescute ale creatinkinazei (CK)

• hipotiroidismul

• afectarea cardiacă

• pozitivitatea anticorpilor anti-Scl-70

• pozitivitatea anticorpilor ***anticentromer*** reprezintă un ***factor de protecție***

Tabelul 27.1 ilustrează factorii de risc cei mai strâns corelați cu riscul de a dezvolta PID în rândul pacienților cu SSc, conform datelor din literatură.

PID-PR

• sexul masculin, vârsta înaintată la debutul bolii, fumatul, seropozitivitatea (FR si/sau anti-CCP), pacienții vârstnici cu activitate înaltă a bolii

• boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) și obezitatea sunt considerate factori protectori

PID-PM/DM

• prezența anticorpilor anti-sintetazici și anti-MDA5

Evaluarea diagnostică a PID asociată colagenozelor

PID identificată HRCT sau prin biopsie pulmonară

Și

Excluderea altor etiologii posibile

Și

Neîncadrarea într-un diagnostic definitiv de boală de tesut conjunctiv

Și

Cel puțin o caracteristică din cel puțin două dintre următoarele domenii:

1. Domeniul Clinic:

a) „mână de mașinist"
b) ulcerații digitale
c) artrite sau poliartralgii cu caracter inflamator cu redoare matinală ≥ 60 min
d) teleangiectazii palmare
e) fenomen Raynaud
f) edeme ale extremităților distale neexplicate de alte etiologii – „puffy fingers"/„puffy hands"
g) papule Gottron

2. Domeniul Serologic:

a) ANA ≥ 1/320 aspect de tip difuz, omogen sau pătat în imunofluorescentă sau ANA aspect de tip nucleolar (în orice titru) sau ANA aspect de tip centromer (în orice titru)
b) FR ≥ 2x valoarea superioară a normalului
c) anti-CCP
d) anti-ADNdc
e) anti-Ro (SS-A)
f) anti-La (SS-B)
g) anti-ribonucleoproteină (anti-RNP)
h) anti-Smith
i) anti-topoizomerază I (anti-SCL-70)
j) anticorpi anti-sintetazici (ex. Jo-1, PL7, PL12, OJ, EJ, KS, Zo, tRS)
k) anti-PM-Scl
l) anti-MDA-5

2. Domeniul Morfologic:

a) subtipuri PID sugestive (identificate HRCT):
NSIP
OP
NSIP + OP
LIP
b) subtipuri sau caracteristici histopatologice sugestive:
NSIP
OP
NSIP + OP
LIP
agregate limfoide interstițiale cu centre germinale
infiltrate limfoplasmocitare difuze ± foliculi limfoizi
c) afectare multi-compartimentală (asociată afectării interstițiale):
îngroșare pleurală sau revărsat pleural (fără o altă cauză decelabilă)
îngroșare pericardică sau revărsat pericardic (fără o altă cauză decelabilă)
afectarea căilor aeriene identificată prin PFR, HRCT, histopatologic (ex. disfuncție obstructivă, bronșiolită, bronșiectazii) vasculopatie pulmonară (fără o altă cauză decelabilă)

Fig.27.2. Criteriile de clasificare IPAF ERS/ATS 2015 [după 4 adaptat]

Tabel 27.1. Factori de risc pentru apariția PID-SSc

Sexul masculin
Etnia (în special etnia afro-americană)
Afectarea cutanat difuză (dcSSc)
Anticorpii anti-topoizomerază I (anti-Scl-70)
Durata mai scurtă de evoluție a bolii (< 3 ani)

1. McNearney TA et al. Arthritis Rheum 2007;57:318-26; 2. Steen V et al. Arthritis Rheum 2012;64:2986-94; 3. Nihtyanova SI et al. Arthritis Rheumatol 2014;66:1625-35; 4. Jaeger VK et al. PLoS One 2016;11:e0163894; 5. Chowaniec M et al. Reumatologia 2018;56:249-54

• este comună tuturor PID, și are ca scop excluderea altor etiologii posibile (infecții, pneumonite induse medicamentos, insuficiență cardiacă, episoade de repetate de aspirație pulmonară), identificarea subtipului de PID, a extensiei și severității afectării parenchimatoase pulmonare

Anamneză și examen obiectiv:

• formele incipiente și cele limitate de boală sunt frecvent asimptomatice

• ulterior pacienții dezvoltă dispnee progresivă de efort ± tuse seacă

• auscultatoric, raluri crepitante bazal bilateral la sfârșitul inspirului („velcro rales")

• degetele hipocratice nu sunt o manifestare obișnuită în PID asociată colagenozelor

Probe funcționale respiratorii:

• **Spirometrie**: disfuncție ventilatorie restrictivă (raport VEMS/CV normal, CV scăzut); frecvent spirometrie normală în formele incipiente de boală

• **Pletismografie**: CPT scăzută

• **Difuziune alveolo-capilară**: scăderea factorului de transfer gazos („diffusing capacity of the lung for carbon monoxide"/DLCO)

• scăderea DLCO apare precoce, chiar înaintea scăderii CV, însă este nespecifică (poate fi întâlnită și în hipertensiunea pulmonară (HTP), boala tromboembolică pulmonară sau la pacienții fumatori)

• scăderea DLCO este direct proporțională cu scăderea volumelor pulmonare și cu severitatea PID evaluată imagistic (HRCT)

• scăderea raportul DLCO/VA (volum alveolar) este consecința infiltrării membranei alveolo-capilare și contribuie la alterarea constantei de transfer gazos alături de mecanismul restrictiv

Testul de mers de 6 minute:

• evaluează distanța parcursă și gradul desaturării la efort

• este util în monitorizarea pacienților cu PID și evaluarea răspunsului la tratament

• testul poate fi alterat de multiplii factori cum ar fi afectarea musculo-scheletală si vasculară periferică prezentă în unele boli de tesut conjunctiv

Imagistică:

Radiografia pulmonară:

• valoare limitată în formele incipiente de boală

• nu poate fi utilizată pentru discriminarea diferitelor subtipuri de PID

• modificările radiografice sugestive pentru PID sunt: opacitățile reticulare și /sau nodulare, respectiv opacitățile în „sticlă mată" cu distribuție simetrică, postero-bazală bilaterală; în formele progresive de PID caracterizate prin leziuni fibrotice extensive apar imagini tipice de „fagure de miere"

• în formele extensive și severe de afectare interstițială care asociază HTP secundară, radiografic se pot identifica urmatoarele leziuni:

• lărgirea arterelor pulmonare centrale

• atenuarea vaselor pulmonare periferice

Tomografie computerizată de înaltă rezoluție („high resolution computed tomography"/HRCT):

• se efectuează HRCT nativ, iar achiziția imaginilor se obține atât în decubit dorsal, cât și în decubit ventral pentru a evita erorile de diagnostic secundare atelectaziei gravitationale

• rezoluție mai mare comparativ cu radiografia pulmonară standard, iar paleta de modificări interstițiale este mai largă și se corelează strâns cu modificările histopatologice corespunzătoare fiecărui subtip PID

• o altă utilitate a HRCT rezidă în posibilitatea evaluării extensiei și a severității afectării parenchimatoase pulmonare

• în descrierea și clasificarea subtipurilor PID asociate colagenozelor se utilizează aceleași criterii elaborate de American Thoracic Society (ATS)/ European Respiratory Society (ERS) pentru pneumopatiile interstițiale idiopatice (PII)

• principalele subtipuri PID asociate colagenozelor, precum și caracteristicile radiologice ale acestora sunt următoarele:

1. „Usual interstitial pneumonia"/UIP:

• imagini de atenuare cu aspect reticular asociate cu distorsiuni arhitecturale cu reducerea volumului pulmonar, bronșiectazii de tracțiune și „fagure de miere"; leziunile au o distribuție subpleurală, interesând cu predilecție segmentele postero-inferioare ale ambilor câmpi pulmonari

2. NSIP:

• plaje de atenuare în „sticlă mată" asociate cu îngroșarea interstițiului pulmonar cu aspect reticular și uneori cu bronșiectazii de tracțiune; leziuni omogene care nu produc distorsiuni arhitecturale pulmonare

• distribuția leziunilor respectă același tipar, interesând predominat bazale pulmonare

• extensia modificărilor fibrotice variază în funcție de tipul de NSIP, celular sau fibrotic: în NSIP celular, modificările fibrotice sunt minimale (limitate la interstițiu accentuat cu aspect în rețea), spre deosebire de NSIP fibrotic unde leziunile pot progresa de la bronșiectazii de tracțiune până la „fagure de miere"; aceste leziuni se deosebesc de cele întâlnite în UIP prin tendința de „cruțare" a regiunilor subpleurale

3. Pneumonita în organizare/„organizing pneumonia" (OP):

• arii de consolidare pulmonară cu distribuție parcelară, predominant periferică și peribronhiolară

• opacități perilobulare și semnul „haloului inversat" (imagine CT de „sticlă mată" înconjurată de o arie de consolidare) pot fi prezente uneori

4. LIP:

• caracteristica principală este prezența de multiple imagini chistice cu pereți subțiri de dimensiuni variabile ± plaje de atenuare în „sticlă mată" și noduli centrolobulari

Biopsie chirurgicală sau criobiopsie transbronșică:

• fără utilitate la pacienții cu diagnostic cert de boală de țesut conjunctiv

• în cazuri atent selecționate, precum pacienți cu un diagnostic incert de boală de țesut conjunctiv, unde diferentierea între UIP asociată pneumopatiei interstițiale idiopatice (PII) și PID asociată colagenozelor este esențială din punct de vedere terapeutic: pirfenidona și nintedanibul sunt medicamente antifibrotice eficiente în încetinerea procesului de deteriorare funcțională pulmonară la pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică (FPI), în timp ce tratamentele imunosupresoare (ex. Micofenolatul mofetil, Azatioprina și glucocorticoizii) frecvent utilizate in PID asociate colagenozelor, pot avea efecte nefavorabile în formele idiopatice de boală

• pacienți cu manifestări clinice sau radiologice nespecifice, care nu permit încadrarea nosologică (fig. 27.3, 27.4, 27.5).

Histopatologie

• PID asociate colagenozelor copiază fidel marea majoritate a subtipurilor histopatologice descrise la pacienții cu PII: NSIP, UIP, LIP, OP, pneumonia interstițială acută/distrucția alveolară difuză (diffuse alveolar damage/DAD), și rareori pneumopatia interstițială descuamativă (DIP)

• NSIP este pe departe cel mai frecvent subtip histopatologic întâlnit în PID asociată colagenozelor, cu excepția PID-PR unde UIP este forma histopatologică dominantă

• NSIP este caracterizată prin expansiunea interstițiului pulmonar (a septelor alveolare) prin grade variate de infiltrat inflamator (predominant celule mononucleare) și fibroză

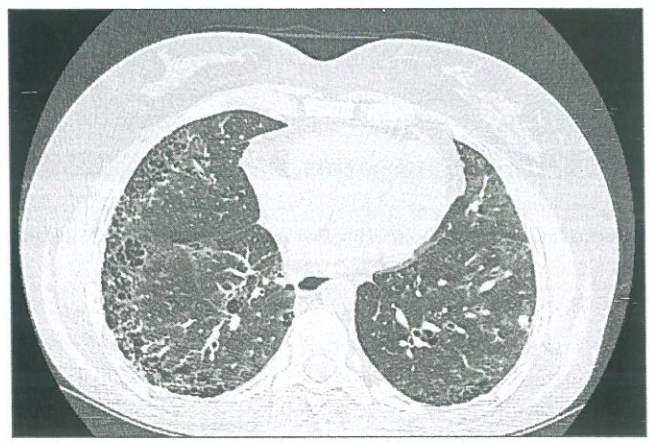


Fig.27.3. NSIP + UIP la o pacientă cu sclerodermie: accentuarea interstițiului pulmonar cu aspect reticular, plaje de atenuare în „sticlă mată", bronșiectazii de tracțiune, imagini de „fagure de miere" cu dispoziție subpleurală

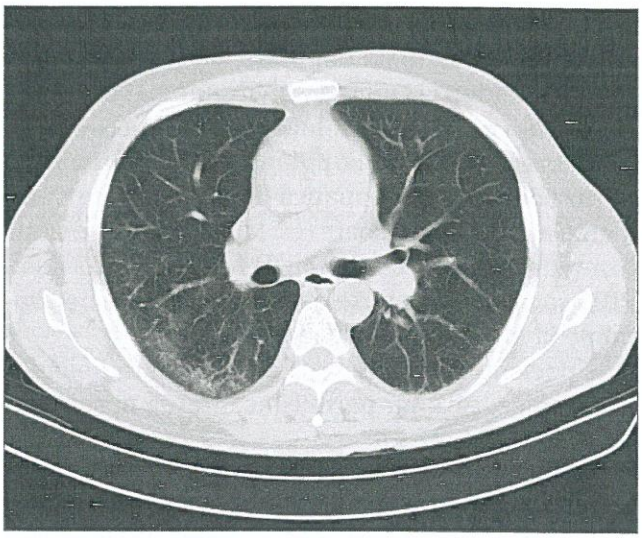


Fig.27.4. NSIP la un pacient cu sindrom antisintetazic: îngroşare septală neregulată, cu aspect reticular şi plaje de „sticlă mată" cu distribuţie centrolobulară

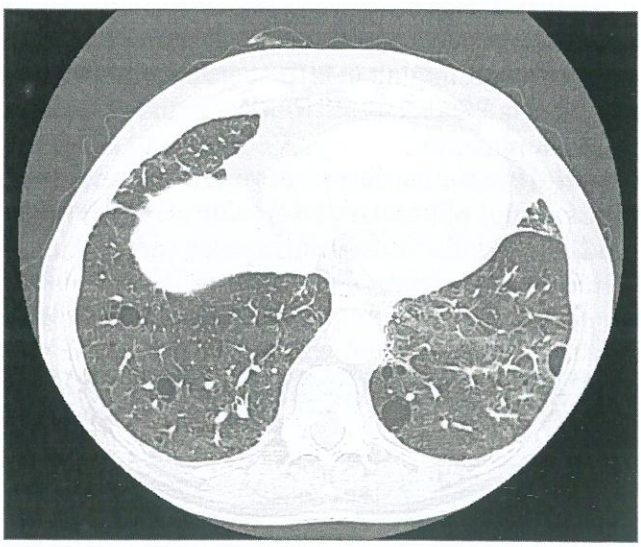


Fig.27.5. LIP la un pacient cu sindrom Sjogren primar: aspect reticulat, neregulat al interstiţiului, câteva plaje de atenuare în „sticlă mată" şi chiste cu pereţi subţiri de dimensiuni variabile

• UIP este caracterizată prin arii dense de fibroză interstiţială cu distribuţie inomogenă, rar infiltrat inflamator, focare fibroblastice difuze cu distribuţie parcelară, modificări chistice; aceste leziuni determină distorsiuni arhitecturale pulmonare şi apariţia aspectului de „fagure de miere"

• diferenţierea histopatologică a UIP asociată colagenozelor comparativ cu cea întâlnită în FPI este dificil de efectuat şi momentan nu există criterii clar definite; conform lui Cipriani et al, cea mai remarcabilă caracteristică o reprezintă coexistenta UIP şi NSIP în rândul pacienţilor cu PID asociată colagenozelor; de asemenea, în UIP asociată colagenozelor există un numar mai mic de focare fibroblastice comparativ cu UIP-FPI

Lavaj bronhoalveolar (LBA):

• util în diagnosticul diferenţial al pacienţilor cu manifestări atipice (febră, tuse productivă, hemoptizie, hipereozinofilie sau consolidări pulmonare focale) în vederea excluderii unor infecţii oportuniste sau atipice, a pneumoniei eozinofilice, a hemoragiilor alveolare sau a neoplaziilor

Diagnosticul pozitiv al PID asociată colagenozelor

• este confirmat de prezenţa manifestărilor clinice sugestive (ex. dispnee de efort ± tuse seacă) alaturi de anomaliile probelor functionale respiratorii (disfuncţie ventilatorie restrictiva cu reducerea volumelor pulmonare si scaderea coeficientului de transfer gazos la nivelul membranei alveolo-capilare) si de modificarile interstitiale decelate HRCT la pacienti cunoscuti cu boli de tesut conjunctiv, dupa excluderea altor etiologii posibile, cu precadere a celor infectioase, neoplazice si a toxicitatii medicamentoase

Diagnosticul diferenţial al PID asociată colagenozelor

• toxicitate pulmonară indusă medicamentos

• infecţii oportuniste - necesită culturi şi coloraţii din sputa şi/sau lavaj bronhoalveolar

• posibilitatea infecţiei cu *Pneumocystis jirovecii* trebuie luată în considerare în special în cazul pacienţilor în tratament cu glucocorticoizi în doză ≥ 20 mg/zi pentru ≥ 1 lună în combinaţie cu un alt agent imunomodulator convenţional sau în cazul pacienţilor care urmează tratament cu agenţi anti-TNF-alfa în combinaţie cu un al doilea imunosupresor potent

• infecţia cu *Pneumocystis jirovecii* ar trebui luată în discuţie în diagnosticul diferenţial al pacienţilor cu boli de ţesut conjunctiv care prezintă dispnee acută asociată cu febră şi infiltrate pulmonare parcelare

• terapia anti-TNF-alfa crește de asemenea riscul infecțiilor fungice (ex. histoplasmoza, coccidioidomicoza și criptococoza), dar și a infecțiilor cu micobacterii

• insuficiența cardiacă - examen obiectiv, NT-proBNP, ecocardiografie

• episoade recurente de microaspirație pulmonară (in special la pacienții cu SSc)

• neoplazie

• exacerbare a unei PID preexistente

Tratament

• cele mai multe date legate de screening, selectarea pacienților candidați pentru terapie, eficacitatea terapiilor imunomodulatoare și a celor antifibrotice provin de la pacienții sclerodermici; în mare, aceleași recomandări au fost extrapolate și la restul colagenozelor cu câteva nuanțe pentru fiecare boală de țesut conjunctiv în parte

• ca regulă generală, pacienții cu boală pulmonară extinsă (> 20% HRCT) și/sau disfuncție ventilatorie restrictivă (CV < 70%) necesită tratament, în timp ce pacienții cu afectare limitată a parenchimului pulmonar (< 20% HRCT) și spirometrie normală se pretează monitorizării (tabel 27.2)

Particularități ale PID-SSc

Definiția SSc

• boală cronică autoimună caracterizată prin triada patogenetică – vasculopatie, răspuns imun aberant și fibroză –, a cărei manifestări clinice sunt consecința depunerii de colagen și alte componente ale matricei extracelulare în piele și organele interne

Tabel 27.2. Principalele caracteristici ale PID asociate colagenozelor

	PID - SSc	PID - PR	PID - PM/DM	PID - Sjogren
Principalele subtipuri histopatologice	NSIP	UIP	NSIP + OP	NSIP, LIP, UIP, OP
Caracteristici histopatologice	fibroză paucicelulară distribuită uniform în tot interstițiul cu păstrarea arhitecturii alveolare	arii de fibroză și modificări microchistice care dau aspectul de „fagure de miere", minim infiltrat inflamator interstițial cu focare fibroblastice și centre germinale	modificări tipice NSIP ± țesut de granulație în ductele alveolare și alveole, septe cu infiltrat mononuclear și macrofage cu citoplasmă spumoasă (corespondentul histopatologic al focarului de consolidare identificat radiologic)	modificările anterior descrise caracteristice NSIP, UIP, OP LIP: septe alveolare infiltrate cu limfocite, plasmocite, histiocite; foliculi limfoizi reactivi în zonele peribronșiolare (bronșiolita foliculară)
Factori de risc	anti-SCL-70; anti-Ro52	fumatul anti-CCP în titru înalt genetici (MUC5B)	anti-Jo-1, anti-PL12, anti-MDA-5	ANA, FR, hipergamaglobulinemia, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B
Prevalenta	până la 90%	19-58%	până la 75%	10-20%
Supravietuirea la 5 ani	85%	UIP 36% NSIP 94%	60-80%	84%
Trialuri terapeutice prospective finalizate	SLS I, SLS II, SENSCIS	nu există	nu există	nu există

FR: factor reumatoid; SLS I: Scleroderma Lung Study I; SLS II: Scleroderma Lung Study II [Adaptat dupa Koo SM et al. Korean J Int Med. 2017]

Evaluarea diagnostică a PID-SSc

• având în vedere prevalența înaltă a PID în SSc și faptul că afectarea pulmonară interstițială reprezintă principala cauză de deces în această boală, se recomandă screening-ul PID încă de la diagnosticul sclerodermiei

• încă de la primul contact cu pacientul se recomandă evaluarea factorilor de risc pentru dezvoltarea PID, efectuarea HRCT (care stabilește diagnosticul pozitiv și are rol în aprecierea extinderii leziunilor interstițiale) și PFR (inclusiv testul de mers de 6 minute; ajută atât în diagnosticul PID, dar mai ales în evaluarea severității bolii)

Investigații de laborator:

• nu există analize de laborator diagnostice pentru PID-SSc

• prezența anumitor autoanticorpi (anti-Scl-70, anti-U3 ribonucleoproteină (RNP), anti-U11/U12 RNP, anti-Th/To) este asociată cu un risc crescut de PID, în timp ce prezența anticorpilor anticentromer este considerată factor protector în dezvoltarea PID

Imagistică:

HRCT

• NSIP este cel mai frecvent subtip PID descris HRCT la pacienții cu SSc

• formele incipiente se caracterizează prin accentuarea „în bandă" imprecis delimitată a interstițiului subpleural în regiunile pulmonare declive, cu asocierea ulterioară pe măsură ce boala progresează a plajelor de atenuare în „sticlă mată" cu distribuție periferică și a bronșiectaziilor de tracțiune; câteva imagini de „fagure de miere" se pot asocia uneori modificărilor descrise anterior

• UIP se caracterizează prin accentuarea interstițiului pulmonar cu aspect reticular asociat cu bronșiectazii de tracțiune și imagini de „fagure de miere" care produc distorsiuni arhitecturale și reducerea volumelor pulmonare

• fibroza centrolobulară este un aspect HRCT frecvent asociat cu episoade recurente de microaspirație pulmonară; imagistic sunt descrise densități alveolare crescute cu aspect în „sticlă mată" și consolidări pulmonare cu distribuție centrolobulară

Examen histopatologic:

• aspectul histopatologic cel mai frecvent descris este NSIP de tip fibrotic (fibroză > infiltrat inflamator), urmat de NSIP de tip celular (infiltrat inflamator > fibroză) și UIP

• modificări caracteristice bronșiolitei foliculare sau îngroșări ale intimei arterelor pulmonare sunt alte aspecte descrise histopatologic la o parte dintre acești pacienți

Diagnostic diferențial:

• o anamneză completă este necesară în efectuarea diagnosticului diferențial al PID-SSc; pe lângă diagnosticele diferențiale comune tuturor PID, în sclerodermie ar trebui avute în vedere și următoarele aspecte:

• disfagie, pirozis: episoade recurente de microaspirație pulmonară

• asocierea altor manifestări clinice caracteristice LES și PM și prezența autoanticorpilor anti-U1 RNP în titru mare sugerează BMTC

• insuficiența cardiacă - fibroza miocardică în cadrul SSc determină variate grade de disfuncție cardiacă cu instalarea insuficienței cardiace și a consecințelor acesteia (staza pulmonară/edemul pulmonar și sistemică)

• HTP: HTP aparținând grupului I (hipertensiunea arterială pulmonară/HTAP) poate fi o manifestare de sine stătătoare a vasculopatiei sistemice întâlnite la pacienții cu SSc sau poate fi secundară hipoxemiei cronice (HTP grup III) atunci când se asociază formelor severe de pneumopatie interstițială din cadrul SSc ; hemangiomatoza capilară pulmonară și boala pulmonară veno-ocluzivă (PCH/PVOD), considerate momentan a fi aceeași entitate nosologică, sunt alte etiologii posibile ale HTP grup I (HTAP) care pot fi rareori întâlnite în SSc; distribuția centrolobulară a plajelor de atenuare în sticlă mată și a opacităților reticulare la care se asociază frecvent pleurezia, pericardita și adenopatiile mediastinale sunt câteva dintre semnele HRCT evocatoare pentru aceste entități; diferențierea PCH/PVOD de forma de HTAP asociată SSc este importantă deoarece tratamentele vasodilatatoare utilizate în mod convențional pot duce la apariția edemului pulmonar la pacienții cu PCH/PVOD

Tratamentul PID-SSc

• formele NSIP fibrotice comparativ cu formele

NSIP celulare au un prognostic negativ, însă pe departe prognosticul cel mai puțin favorabil îl au pacienții cu UIP (UIP > NSIP fibrotic > NSIP celular)

Selecționarea pacienților candidați pentru tratament:

- trebuie avute în vedere următoarele aspecte:
- PID-SSc prezintă frecvent un fenotip stabil sau lent progresiv de boală
- formele progresive de PID-SSc înregistrează cel mai important declin în primii 3 ani de evoluție ai bolii, subliniind importanța inițierii timpurii a tratamentului imunosupresor
- tratamentul imunosupresor al PID-SSc este grevat de efecte adverse notabile și beneficii modeste
- ținând seama de aspectele anterior menționate, indicațiile de tratament sunt limitate la pacienți simptomatici cu risc înalt de progresie a PID-SSc (durata bolii < 3 ani, SSc formă cutanat difuză, CV < 65% și/sau DLCO < 55% la evaluarea inițială sau declinul CV și/sau DLCO ≥ 10% în decursul urmatoarelor 12 luni, extensia leziunilor HRCT > 20%, pozitivitatea autoanticorpilor anti-Scl70)

Inducerea remisiunii/stabilizarea bolii:

- **Micofenolat mofetil (MMF)** este recomandat ca primă linie de tratament în urma rezultatelor Scleroderma Lung Study II (SLS II); acest studiu a demonstrat o eficacitate similară a tratamentului cu MMF versus Ciclofosfamida, însă cu un profil de siguranță mai bun pentru MMF; doza recomandată: 1.5-3 g/zi; durata optimă a tratamentului cu MMF nu a fost stabilită, însă cei mai mulți experți în domeniu recomandă continuarea tratamentului cu MMF > 24 luni (durata tratamentului în SLS II) la pacienții care obțin o stabilizare a bolii pulmonare; principalele efecte adverse sunt: gastrointestinale (grețuri, diaree, dureri abdominale) și supresie medulară
- **Ciclofosfamida** este utilizată ca a doua linie de tratament la pacienții cu PID-SSc; este recomandată administrarea lunară intravenoasă (500-750 mg/m^2), 6 luni consecutiv și nu administrarea cotidiană orală (1.5-2 mg/kgc/zi), 12 luni consecutiv din următoarele motive: o doză cumulativă mai mică; mai puține efecte adverse; posibilitatea hidratării adecvate care reduce riscul hemoragiei vezicale; principalele efecte adverse: citopenii (anemie, leucopenie, neutropenie, trombocitopenie), infecții oportuniste, cistită hemoragică, amenoree; se recomandă profilaxia infecției cu *Pneumocystis jirovecii* la toți pacienții în tratament cu Ciclofosfamidă
- Glucocorticoizii sunt rezervați pacienților cu artrită și prurit; deși în majoritatea studiilor efectuate s-au asociat Ciclofosfamidei doze mici de Prednison de până la 10 mg/zi, nu există dovezi clare de eficacitate în favoarea unei astfel de abordări; de asemenea, se recomandă evitarea administrării dozelor mari de glucocorticoizi în asociere cu Ciclofosfamida datorită riscului infecțiilor oportuniste și de precipitare a unei crizei renale sclerodermiforme
- **Tocilizumabul** reprezintă o alternativă la tratamentul inițial cu MMF sau Ciclofosfamidș; se recomandă la pacienții cu PID-SSc cu forme cutanat difuze și durată scurtă de evoluție a bolii; administrare subcutană 162 mg/saptamana
- Azatioprina este mai puțin eficientă în tratamentul inițial al PID-SSc comparativ cu Ciclofosfamida; nu există studii comparative „head-to-head" cu MMF sau Tocilizumab; este recomandată în special ca tratament de întreținere, după tratamentul inițial cu MMF, Ciclofosfamidă sau Tocilizumab în doza de 2-2.5 mg/kgc/zi (maxim 150 mg/zi)

Tratament de întreținere:

- în majoritatea cazurilor MMF sau **Azatioprina** sunt utilizate ca tratamente de întreținere în PID-SSc
- Tocilizumab poate fi de asemenea administrat, 162 mg/saptămână subcutan, în baza experienței în tratamentul de lungă durată a PR
- durata tratamentului este variabilă, în general considerându-se că terapia se poate sista după obținerea unei stabilizări a bolii pulmonare (clinice și funcționale) timp de cel puțin 12-24 luni

Tratamentul formelor progresive:

- **Nintedanib** este aprobat pentru tratamentul FPI, bolilor pulmonare interstițiale fibrozante cronice cu fenotip progresiv și PID-SSc; este recomandat în formele progresive de PID-SSc, non-responsive la tratamentul de primă linie cu MMF sau Ciclofosfamidă; în aceste situații, Nintedanib este asociat terapiilor standard (MMF sau Ciclofosfamidă) ca „add-on therapy" în doza de 300 mg/zi p.o; principalele efecte adverse sunt cele digestive (diaree, vărsături)

• **Rituximabul** poate reprezenta o altă alternativă în formele rezistente de boală pulmonară; există date de eficacitate încurajatoare în literatură, însă în absența unui trial clinic randomizat de amploare, acesta nu poate fi încă aprobat de agențiile regulatoare ale medicamentelor pentru utilizarea in PID-SSc

Transplant pulmonar:

• cazuri atent selecționate, non-responsive la terapiile farmacologice; BRGE rezistentă la tratament, disfuncția renală sau cardiacă severă sunt factori care pot favoriza disfuncția alografei și care ar trebui atent evaluați anterior propunerii pentru transplant pulmonar

Terapii suportive:

• sistarea fumatului

• recomandări de vaccinare: antigripală anuală, antipneumococică la 5 ani (PPS23 și PCV13)

• oxigenoterapie

• tratamentul BRGE: există o corelație între severitatea PID-SSc și BRGE, fără a se cunoaște cu exactitate care este rolul BRGE în apariția și progresia bolii pulmonare

Monitorizarea răspunsului la tratament

• lunar în primele luni de tratament în vederea identificării unor potențiale efecte adverse

• ulterior la 3-6 luni prin reevaluare clinică (anamneză și examen obiectiv) și funcțională (spirometrie, DLCO, testul de mers de 6 minute)

Particularități ale PID-PR

Definiția PR

• artropatie autoimună cronică caracterizată prin sinovite erozive simetrice ce interesează cu predilecție articulațiile mici ale mâinilor și picioarelor; pe lângă afectarea articulațiilor, în PR pot fi întâlnite o serie de manifestări extra-articulare: pulmonare (PID), serozitice (pleurită/pleurezie, pericardită), neurologice (mononevrita multiplex), vasculare (vasculita), oculare (episclerita)

Date generale

• cele mai frecvente subtipuri histopatologice și radiologice sunt UIP și NSIP

• alte subtipuri histopatologice întâlnite: OP, pneumonita interstițială descuamativă, distrucția alveolară difuză (DAD)

• diferența între UIP asociată FPI și UIP asociată PR constă în prezența mai puținor focare fibroblastice în UIP-PR

• pneumonita interstițială descuamativă (DIP) este asociată cel mai adesea cu fumatul; puține cazuri de DIP au fost descrise în PR în absența fumatului

Factori de risc genetici

• mutația activatoare a genei MUC5B, cel mai important factor de risc în apariția FPI, a fost descrisă și în rândul pacienților cu PID-PR; în plus, pacienții cu PR cu mutația activatoare MUC5B prezintă imagini tipice de UIP pe HRCT; această variantă genetică nu a fost însă descrisă în rândul pacienților cu SSc sau miopatii inflamatorii, subliniind similaritatea PID-PR cu FPI

Manifestări clinice

• simptomele apar în jurul vârstei de 50-60 de ani, iar sexul masculin este mai frecvent afectat (M:F = 2-3:1)

• PID-PR este asociată cu forme erozive de boală și apare în medie la o distanță de 5 ani de la dezvoltarea primelor simptome articulare

• degetele hipocratice sunt întâlnite la pacienții cu UIP-PR (>75%), însă acestea nu sunt o caracteristică a celorlalte subtipuri de PID-PR

Evaluarea pacienților

• screeningul HRCT al PID-PR este indicat la toți pacienții simptomatici, cu anomalii ale PFR sau modificări pe radiografia pulmonară standard

Diagnosticul diferențial

• toxicitate pulmonară indusă medicamentos - asociată cu marea majoritate a terapiilor utilizate în PR, începând de la antiinflamatoare non-steroidiene la terapii remisive sintetice convenționale și biologice; toxicitatea pulmonară nu a fost raportată in asociere cu abatacept

• abordarea cazurilor suspecte de toxicitate pulmonară medicamentoasă este sistarea imediată a terapiei incriminate

• reacții granulomatoase similare sarcoidozei au fost descrise în raport cu administrarea infliximab, etanercept și adalimumab și pare să fie un efect de clasa care caracterizează toți agenții anti-TNF-alfa

Tratament

• abordarea terapeutică depinde de severitatea afectării pulmonare, rata progresiei anomaliilor pulmonare și subtipul PID identificat HRCT

• pacienții asimptomatici, cei cu forme ușoare, limitate de PID-PR și cei cu UIP-PR cu boală pulmonară stabilă din punct de vedere clinic, funcțional și imagistic se pretează monitorizării regulate la 6-12 luni (anamneză, examen obiectiv, PFR, radiografie toracică)

Inducerea remisiunii/stabilizarea bolii:

Tratamentul cu glucocorticoizi și imunosupresoare

• indicatori ai unui răspuns bun la tratamentul cu glucocorticoizi și imunosupresoare sunt următorii: vârsta tânără, subtipul PID (NSIP, OP, LIP), agravarea simptomatologiei, PFR sau HRCT în ultimele 3-6 luni

• tratamentul este de asemenea indicat pacienților tineri cu UIP-PR cu durată scurtă de evoluție și caracter progresiv a bolii pulmonare

• **Glucocorticoizii**: Prednison în doză de 0.5 mg/kgc/zi (calculat în funcție de greutatea ideală), fără a depăși doza maximă de 60 mg/zi timp de aproximativ 1-3 luni cu scăderea progresivă a dozelor spre o doză de întreținere de 10 mg/zi; în formele fulminante de afectare pulmonară se indică administrarea de Metilprednisolon i.v

• **Imunosupresoarele** sunt asociate glucocorticoizilor atât pentru efectul lor economisitor de cortizon, cât și pentru efectul lor imunomodulator, fiind medicația preferată ca terapie de întreținere; MMF și Azatioprina sunt variantele preferate (datele legate de eficiența acestei abordări sunt limitate la serii de cazuri și experiența clinică); Ciclofosfamida este un imunosupresor potent, rezervat formelor severe de afectare pulmonară, unde este administrat în asociere cu glucocorticoizii ca parte din schema inițială de inducere a remisiunii

Formele progresive de boală

• eficiența **Nintedanib** în tratamentul formelor progresive de PID a fost demonstrată în trialul clinic INBUILD unde 13% dintre pacienții incluși în studiu prezentau PID-PR

• **Pirfenidona**, un alt agent antifibrotic eficient în FPI este momentan studiat în PID progresive asociate colagenozelor

Formele fulminante de boală

• doze mari de glucocorticoizi (Metilprednisolon 1-2 g/zi i.v timp de 3-5 zile) la care frecvent se asociază un imunosupresor (adesea Ciclofosfamida)

Prognostic

• aproximativ 50% dintre pacienții cu PID-PR prezintă boală stabilă, 30% progresează și 17% înregistrează o deteriorare rapidă a funcției pulmonare

Particularități ale PID-PM/DM

Definiția PM/DM

• dermatomiozita și polimiozita sunt miopatii inflamatorii idiopatice caracterizate prin slăbiciune musculară progresivă la nivelul centurilor scapulohumerală și pelvină asociate sau nu cu manifestări cutanate specifice („rash heliotrop" sau „ochelari dermatomiozitici", „semnul șalului", „semnul manichiurii", „papule Gottron", „mână de mașinist")

PID este o manifestare pulmonară întâlnită în principiu la 3 subgrupuri de miopatii inflamatorii idiopatice:

• pacienți cu sindrom antisintetazic

• pacienți cu anticorpi anti-MDA-5 (melanoma differentiation-associated gene 5)

• pacienți cu sindroame overlap cu alte boli de țesut conjunctiv (cu anticorpi anti-PM-Scl 75 și 100, respectiv anti-Ku)

Epidemiologie

• variabilitate importantă în prevalența PID-DM/PM în funcție de subgrupul studiat (anumiți autoanticorpi specifici sunt asociați cu fenotipuri clinice cu afectare pulmonară extensivă și severă):

• aproximativ 50% dintre pacienții cu DM/PM dezvoltă PID în evoluția bolii

• aproape toți pacienții cu dermatomiozită amiopatică prezintă PID

• 86% dintre pacienții cu PM/DM și anticorpi anti-Jo-1 pozitivi dezvoltă PID

• prevalența PID este mai mică în formele de miozită inflamatorie paraneoplazică

Histopatologie

• cel mai frecvent tip histopatologic este NSIP, însă frecvent sunt identificate leziuni combinate de NSIP și OP

Manifestări clinice

• 3 subgrupuri de miopatii inflamatorii idiopatice cu fenotipuri clinice particulare și un risc crescut de a dezvolta PID:

Sindromul antisintetazic: caracterizat prin triada clasică – miozită, PID, artrită non-erozivă - la care se

adaugă frecvent manifestări constituționale (febră), fenomen Raynaud și „mână de mașinist"

• diagnosticul este susținut de prezența a ≥ 2 dintre manifestările clinice anterior descrise în asocierea cu pozitivitatea autoanticopilor antisintetazici (anti-aminoacil-tARN sintetaza:anti-Jo-1, anti-PL7, anti-PL12, anti-Ej, anti-OJ)

• anti-Jo-1 este principalul reprezentant; PL7, PL12, OJ, EJ, KS, Zo si Ha sunt ceilalti reprezentanți ai acestei clase de anticorpi, care însă se întâlnesc cu o prevalența mai scăzută

• inclusiv în rândul pacienților cu sindrom antisintetazic se disting diverse fenotipuri de boală cu prognostice diferite în funcție de anticorpii pe care îi asociază: afectarea musculară este mai evidentă la pacienții pozitivi pentru anti-Jo-1, anti-EJ și anti-PL7, în timp ce OJ se asociază cu forme mai severe de afectare pulmonară

Dermatomiozita amiopatică: se caracterizează prin manifestări cutanate (papule eritematoscuamoase la nivelul fetei dorsale a articulațiilor metacarpofalangiene, interfalangiene proximale și distale numite papule Gottron, rash heliotrop/„ochelari dermatomiozitici", „pleoape de porțelan", eritem periunghial/„semnul manichiurii") în absența miozitei

• interesează 20% dintre pacienții cu miozite inflamatorii idiopatice. Miopatiile inflamatorii idiopatice cu anticorpi anti-MDA-5 pozitivi: întâlniți în special la pacienții cu dermatomiozită clasică sau dermatomiozită amiopatică

• se caracterizează prin PID rapid progresivă și vasculopatie (ulcerații digitale și palmare care pot progresa până la gangrene), alopecie și afte orale

• prognostic negativ

Sindroame overlap: se referă la acei pacienti cu DM/PM care asociază și manifestări specifice altor boli autoimune sistemice, precum LES, SSc, Sjogren, BMTC, PR

• în aceste sindroame severitatea afectării musculare variază de la forme minim simptomatice cu enzime musculare ușor reacționate la forme severe de miopatie care domină tabloul clinic

• anti-PM-Scl 75 și 100, respectiv anti-Ku sunt exemple de anticorpi întâlniți în sindroamele de overlap, precum SSc-DM/PM

Evaluarea diagnostică

• valori crescute ale feritinei sunt predictive pentru dezvoltarea unor forme severe de pneumonie interstițiala acută la pacienții cu dermatomiozită

Tratament

• în cazul pacienților (1) asimptomatici sau cu minimă dispnee de efort, (2) a celor cu HRCT cu extensia leziunilor interstițiale < 10%, (3) a celor cu FVC > 75% și/sau DLCO > 65% și (4) a celor fără elemente clinice, funcționale sau radiografice de progresie la 6-12 luni, nu se recomandă inițierea terapiei cu glucocorticoizi și imunosupresoare

• pacienții care nu îndeplinesc caracteristicile descrise anterior sau pacienții cu anticorpi anti-MDA-5 sau antisintetazici pozitivi sunt considerați candidați la tratament

Tratamentul de inducere a remisiunii:

• glucocorticoizii în doze mari + imunosupresoarele reprezintă piatra de temelie în tratamentul PID-PM/DM

• **Prednison** 1 mg/kgc/zi (doza maximă 80 mg/zi) sau **Metilprednisolon** i.v. 1 g/zi, 3 zile consecutiv urmat de Prednison p.o în cazul pacienților cu forme rapid progresive și evoluție spre insuficiență respiratorie; reevaluare la o lună cu reducerea dozelor la 40 mg/zi în cazul pacienților care înregistrează un răspuns favorabil urmată ulterior de scăderea progresivă a dozelor conform schemei: reducerea cu câte 10 mg la 2 săptămâni până la 20 mg/zi, apoi reducerea cu câte 2.5 mg la 2 săptămâni până la sistarea corticoterapiei; durata totală a tratamentului cu glucocorticoizi este cuprinsă între 4-6 luni

• răspuns favorabil la tratamentul inițial cu glucocorticoizi: vârsta tânără, PM > DM, OP, valori crescute ale CK, opacități în „sticlă mată" sau consolidări pulmonare > opacitati în „fagure de miere", NSIP > UIP

• **Imunosupresoare**: asociate glucocorticoizilor încă de începutul terapiei fie pentru efectul economisitor de glucocorticoizi („sparing agent"), fie pentru efectul imunosupresor în cazul pacienților cu forme severe de afectare interstițială pulmonară

• în formele ușoare/moderate de PID, **Azatioprina** sau **Micofenolatul mofetil** se pot adăuga tratamentului cu glucocorticoizi

• în formele progresive de boală fără răspuns la

tratamentul inițial cu glucocorticoizi și Azatioprina pentru o durată de minim 6 luni, se recomandă schimbarea imunosupresorului cu micofenolat mofetil și continuarea corticoterapiei; în caz de esec și la Micofenolat mofetil, se poate introduce Tacrolimus asociat corticoterapiei;

• o atenție particulară trebuie acordată Metotrexatului: deși este un agent economisitor de glucocorticoizi des utilizat în DM/PM, ar trebui utilizat cu precautie în PID-DM/PM datorită riscului excepțional de pneumonită indusă de metotrexat care este dificil de diferențiat de PID forma rapid progresivă

• la pacienții cu forme rapid progresive de PID cu evoluție spre insuficiență respiratorie, se recomandă tratamentul cu **Ciclofosfamidă** i.v, 1 perfuzie/lună, 6 luni consecutiv și ulterior schimbarea cu un imunosupresor cu un profil de siguranță mai bun, de preferat Micofenolat mofetil

• în situațiile de afectare interstițială progresivă, fără răspuns la terapiile convenționale anterior menționate, **IVIG** și **Rituximab** reprezintă o alternativă terapeutică

PID asociat anticorpilor anti-MDA-5:

• adesea forme severe rapid progresive de PID care pot fi rezistente la terapiile imunosupresoare convenționale

• **Tofacitinib** (inhibitor Janus Kinaza/inhibitor JAK) 2 x 5 mg/zi p.o s-a dovedit eficient în tratarea acestor forme rezistente de boală cu creșterea supraviețuirii și a valorilor DLCO, respectiv ameliorarea aspectul HRCT al PID

Tratamentul de menținere a remisiunii:

• imunosupresoare convenționale, de preferat Azatioprina sau Micofenolat mofetil, iar în cazurile rezistente la acești agenți, se recomandă inhibitorii de calcineurină, Ciclosporina sau Tacrolimusul

Transplantul pulmonar:

• candidați atent selecționați: vârstă < 70 de ani, fără comorbidități asociate și cu forme severe și progresive de PID

Reevaluare și durata tratamentului

• reevaluare la 4-8 săptămâni inițial sau chiar mai repede în caz de deteriorare clinică

• tratamentul cu glucocorticoizi este recomandat a fi urmat timp de 4-6 luni și sistat ulterior dacă se înregistrează o ameliorare și ulterior o stabilizare a bolii pulmonare

• imunosupresoarele convenționale vor fi administrate minim 12-24 luni; în cazul stabilizării bolii pulmonare se poate tenta reducerea dozelor și ulterior sistarea terapiei imunosupresoare

Prognostic

• OP are cel mai bun răspuns la tratament și cel mai bun prognostic

• NSIP prognostic similar cu NSIP forma idiopatică cu 60% supravietuire la 5 ani

Factori de prognostic negativ:

• vârsta înaintată

• formele simptomatice de PID

• valori scăzute ale FVC și DLCO

• predominanța opacităților reticulare și a celor în „fagure de miere"

Particularități ale PID-SSp

Definiție

• sindromul Sjogren este o boală autoimună cronică caracterizată prin infiltrarea limfocitară a glandelor exocrine, în principal a glandelor lacrimale și salivare, care determină apariția sindromului sicca (xeroftalmie, xerostomie, scăderea sudoratiei, piele uscată, dispareunie)

• paletă largă de manifestări respiratorii: uscăciunea mucoasei căilor aeriene, afectarea interstițiului pulmonar, afectarea pleurală (îngroșări pleurale, pleurezie), limfom non-Hodgkin, trombembolism pulmonar, hipertensiune pulmonară

Date generale

• PID-SSp îmbracă frecvent formele de NSIP, LIP sau UIP

• bronșiolita foliculară este o manifestare frecvent întâlnită în cadrul LIP, fiind secundară infiltrării limfoplasmocitare a căilor respiratorii

• infiltrarea limfoplasmocitară se poate prezenta și sub forma unor noduli pulmonari îngreunând astfel diagnosticul și ridicând suspiciunea de limfom sau amiloidoză

Epidemiologie

• sexul feminin > sexul masculin

• debut în jurul varstei de 60 de ani

• acești pacienți au frecvent și alte manifestări extra-glandulare

Evaluare diagnostică

• radiografia pulmonară este recomandată la toti pacienții cu SSp încă de la prima evaluare atât pentru diagnosticul PID-SSp, cât și pentru diagnosticul diferențial cu sarcoidoza

• pacienții simptomatici (ex. tuse, dispnee, raluri) și pacienții cu modificări pulmonare radiografice vor efectuate PFR și HRCT

HRCT:

• NSIP – tiparul predominant, la fel ca în restul bolilor de țesut conjunctiv

• o atenție particulară revine LIP (pneumonita interstițială limfoidă) – plaje de atenuare în sticlă mată, opacități reticulare, noduli centrolobulari și subpleurali, îngroșări ale pereților bronșici și bronșiolari, chiste cu pereți subțiri în număr și dimensiuni variabile cu distribuție peribronhovasculară predominant în lobul inferior; acest subtip radiologic și histopatologic se corelează strâns cu SSp

• UIP și OP sunt subtipuri PID care se întâlnesc cu o frecvența mai redusă

Alte imagini radiologice asociate SSp sunt:

• bronșiolita foliculară (hiperplazia BALT) – mici opacități nodulare centrolobulare asociate îngroșărilor de pereți bronșici și bronșiolari; poate apărea izolat sau asociată NSIP sau LIP

• hiperplazia nodulară limfoidă pulmonară – frecvent nodul pulmonar unic; mai există și forme polinodulare cu distribuție subpleurală; fără adenopatii mediastinale sau hilare asociate; fără pleurezie asociată

Laborator:

• nu se disting asocieri între autoanticorpi specifici și diferite grade de severitate ale bolii pulmonare

Histopatologie:

• LIP, bronșiolita foliculară și hiperplazia limfoidă nodulară se remarcă prin frecvența asocierii cu SSp comparativ cu restul colagenozelor

• LIP: expansiunea septelor alveolare prin infiltrarea cu limfocite B și T, respectiv plasmocite; frecvent asociată cu bronșiolita foliculară

• bronșiolita foliculară: hiperplazie foliculară limfoidă cu centrii germinali reactivi preponderent peribronșiolară cu minimă infiltrare a septelor alveolare

• hiperplazia limfoidă nodulară: infiltrate nodulare alcătuite din limfocite B și T mature și plasmocite cu centrii germinali reactivi asociați, care sunt net delimitate de parenchimul înconjurator

Diagnostic diferențial

• sarcoidoza și sindromul IgG4 se pot manifesta prin sindrom sicca și afectare pulmonară interstițială difuză reprezentând astfel principalele diagnostice diferențiale

Tratamentul PID-SSp

• pentru pacienții asimptomatici cu forme limitate de PID identificate HRCT și fără disfuncție ventilatorie sau cu minime anomalii ale PFR se recomandă monitorizare clinică și funcțională la interval de 6 luni

• în cazul progresiei simptomatologiei respiratorii și/sau a agravării disfuncției ventilatorii se va solicita HRCT pentru identificarea extensiei bolii și ulterior pentru stabilirea necesității terapiei

• în cazul pacienților simptomatici cu anomalii ale PFR și leziuni extinse HRCT se recomandă inițierea terapiei:

• tratamentul de primă linie este reprezentat de glucocorticoizi, Prednison 0.5-1 mg/kgc/zi cu evaluarea răspunsului la tratament la 4-6 săptămâni clinic (simptome) și funcțional (PFR); în cazul pacienților care răspund la tratament se continuă corticoterapia pentru o perioadă de minim 6 luni cu scăderea progresivă a dozelor, în asociere cu imunosupresoare, de preferat MMF sau Azatioprina

• în formele severe și/sau refractare de boală, se poate asocia dozelor mari de glucocorticoizi Rituximab, Ciclofosfamida sau Ciclosporina

• în cazul pacienților cu forme progresive de boală care nu înregistrează un răspuns la tratamentele imunosupresoare de prima intenție mai sus menționate se recomandă asocierea Nintedanib

• bronșiolita foliculară: rareori manifestare pulmonară unică, adesea asociată NSIP, LIP sau OP; în formele asociate PID se tratează afectarea interstițială pulmonară; în formele asociate PR se tratează boala articulară de fond; pentru formele asimptomatice sau minim simptomatice care nu sunt asociate PID, se recomandă monitorizare clinică, funcțională și radiologică la intervale de 6-12 luni

deoarece bronşiolita foliculară este rareori o boală pulmonară progresivă; formele simptomatice de boală neasociate PID se tratează cu glucocorticoizi oral (Prednison doza iniţială 40 mg/zi); se pot asocia glucocorticoizi sau bronhodilatoare inhalator; exista câteva date legate şi de eficienţa macrolidelor

• hiperplazia limfoidă nodulară pulmonară: nu există tratament specific; adesea prezintă un fenotip stabil sau chiar regresiv al bolii; cu toate acestea se recomandă monitorizarea strânsă (la intervale de 6 luni în primul an şi ulterior anual) HRCT a acestor pacienţi datorită posibilităţii evoluţiei spre limfom

Prognostic

• pacienţii cu SSp cu afectare pulmonară au un risc de deces de 4 ori mai mare comparativ cu pacienţii fără PID-SSp după 10 ani de evoluţie ai bolii

• în general, pacienţii cu NSIP, LIP, OP asociate SSp au un prognostic favorabil, comparativ cu UIP

Particularităţi ale PID-LES

Definiţie

• lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală autoimună cronică de cauză necunoscută cu manifestări clinice polimorfe care poate afecta orice organ sau sistem; imunologic se asociază cu pozitivitatea ANA, iar subtipurile ADNdc şi anti-Sm au o specificitate înaltă pentru LES

Date generale

• PID-LES cu subtipurile NSIP, UIP sau LIP este întâlnită cu o prevalenţă mai scăzută (3-9%) comparativ cu alte boli de ţesut conjunctiv

• LES se comportă la fel ca restul bolilor de ţesut conjunctiv în ceea ce priveşte afectarea interstiţiala pulmonară asociată bolii:

• subtipurile histologice sunt identice formelor idiopatice (PII)

• NSIP este subtipul cel mai frecvent întâlnit, în timp ce UIP este rar identificat radiologic

• manifestările clinice sunt de asemenea comune tuturor pneumopatiilor interstiţiale indiferent de etiologia acestora: dispnee progresivă de efort, tuse seacă cronică, raluri crepitante bazal bilateral

Tratament

• decizia terapeutică va ţine seama de severitatea modificărilor interstiţiale, de subtipul PID descris HRCT, progresia bolii şi restul manifestărilor de organ

• tratamentul urmează aceleaşi direcţii ca şi în restul colagenozelor şi constă în iniţierea glucocorticoizilor în doze variabile în funcţie de severitatea bolii, de la 0.5-1 mg/kgc/zi la pulsterapie cu metilprednisolon 1 g/zi, 3 zile consecutiv în asociere cu un alt imunosupresor:

– în formele uşoare/moderate de PID: MMF sau Azatioprina

– în formele severe sau rapid progresive: Ciclofosfamida sau Rituximab

• o dată cu stabilizarea bolii, se continuă cu tratamentul de menţinere a remisiunii: frecvent Azatioprina sau MMF

• în cazul formelor fibrotice şi progresive de PID, non-responsive la tratamentele imunosupresoare anterior menţionate se recomandă Nintedanib

Măsuri igieno-dietetice:

• sistarea fumatului

• oxigenoterapie la domiciliu pentru pacienţii cu saturaţii ale oxigenului în repaus sau la efort <89%

• vaccinarea antigripală şi antipneumococică

Particularităţi ale PID-BMTC

Definiţie

• BMTC este o boală sistemică autoimună de ţesut conjunctiv caracterizată prin prezenţa în titru mare a anticorpilor anti-U1-ribonucleoproteină (anti-U1-RNP) şi o combinaţie de manifestări clinice specifice lupusului eritematos sistemic (LES), sclerozei sistemice/sclerodermiei (SSc) şi polimiozitei (PM)

Date generale

• frecvent tabloul clinic sugestiv pentru BMTC se validează în decursul câtorva ani de evoluţie ai bolii

• prevalenţa PID-BMTC este 50-66%

Factori de risc pentru dezvoltarea PID:

• fenomenul Raynaud

• disfagia

• artrita

• anti-Sm

• FR

• dilatarea esofagiana identificată HRCT

• rata de progresie la 4 ani a formelor netratate de PID-BMTC spre fibroză pulmonară este 25%

• tratamentul respectă aceleaşi linii generale descrise în celelalte forme de colagenoze, în principiu terapia combinată de inducere a remisiunii cu

glucocorticoizi şi un al doilea imunosupresor, urmată de terapia de menţinere a remisiunii.

Alte manifestări pulmonare în cadrul colagenozelor

1. Sclerodermia sistemică (SSc)

Afectarea vasculară

Hipertensiunea pulmonară (HTP)

• HTP reprezintă principala forma de afectare vasculară pulmonară

• există 5 grupuri de HTP diferenţiate în funcţie de etiologie; dintre acestea, HTP grup I (hipertensiunea arterială pulmonară/HTAP) secundară interesării microvascularizaţiei pulmonare, HTP grup II secundară disfuncţiei cardiace şi HTP grup III asociată hipoxemiei cronice secundară PID sunt formele întâlnite în SSc

• în SSc, HTP aparţine frecvent grupului 1 (hipertensiune arteriala pulmonara/HTAP) şi grupului 3 (HTP secundar PID-SSc şi hipoxemiei cronice) şi mai puţin grupului 2 (hipertensiunea venoasă pulmonară secundară disfuncţiei cardiace)

• HTP grup I (HTAP) este subtipul predominant cu o prevalenţa de 10%-15%

• formele limitate de SSc cu evoluţie îndelungată a bolii, în special fenotipul clinic CREST (calcinoze cutanate, fenomen Raynaud, dismotilitate esofagiană, sclerodactilie, teleangiectazii) sunt categoria cu cel mai înalt risc de HTAP

Factori de risc:

• durata lungă de evoluţie a bolii şi vârsta înaintată: la fiecare 10 ani de evoluţie ai bolii se înregistrează o creştere a riscului de dezvoltare a HTAP de 22%; pacienţii cu vârstă > 60 ani au un risc de 2 ori mai mare de a dezvolta HTAP comparativ cu alte categorii de vârstă

• pacienţii cu forme cutanat limitate şi manifestări vasculare pregnante precum fenomen Raynaud, teleangiectazii

• valori iniţiale scăzute ale DLCO şi scăderea ulterioară progresivă a DLCO

• prezenţa autoanticopilor: anticentromer, anti-U1 RNP, ANA aspect nucleolar în imunofluorescenţă

• absenţa anti-Scl70 este un alt factor de risc pentru HTAP

Manifestări clinice:

• în formele incipiente de boală pacienţii sunt frecvent asimptomatici

• ulterior aceştia dezvoltă dispnee progresivă de efort, în timp ce sincopa, angina pectorală, palpitaţiile şi edemele periferice sunt simptome ce apar în formele avansate de boală cu cord pulmonar cronic şi rezervă cardiacă redusă

Diagnosticul HTP:

• diagnosticul de certitudine este stabilit prin cateterism cardiac (presiune arterială pulmonară medie în repaus > 25 mmHg şi presiune pulmonară blocată mai mică sau egală cu 15 mmHg)

• pacienţii candidaţi pentru cateterism cardiac:

• pacienţi cu PAPS între 35 mmHg si 40 mmHg (ecocardiografic)

• pacienţi simptomatici cu ecocardiografie în parametrii normali, însă cu BNP sau NT-proBNP crescut şi DLCO disproporţionat redus în raport cu volumele pulmonare

Tratamentul HTP:

a) Tratament suportiv

• măsuri generale: consiliere legată de renunţarea la fumat şi sarcină, recomandări referitoare la necesitatea vaccinării şi menţinerea unui stil de viaţă activ în limita toleranţei individuale, medicaţie (oxigenoterapie în cazul pacienţilor cu PaO_2 mai mică sau egală cu 55 mmHg sau SaO_2 mai mică sau egală cu 88%, diuretice, inotrope)

• nu se recomandă anticoagularea de rutină a pacientilor cu HTAP-SSc datorită riscului mare de sangerare (teleangiectazii tract digestiv) şi a dificultăţilor de a atinge ţinta terapeutică (absorbţie variabilă şi deficitară datorită fibrozei organelor digestive)

• în cazurile severe de cord pulmonar cronic cu debit cardiac scazut în care anticoagularea este necesară, se preferă anticoagulantele orale cumarinice (ţinta terapeutică INR 2-3); eficienţa noilor anticoagulante orale (NOAC) poate fi limitată datorită absorbţiei variabile la nivelul tubului digestiv

b) Tratamentul farmacologic al HTAP-SSc

• este similar formelor idiopatice de HTAP

• excepţie face tratamentul HTAP-SSc cu blocante de canale de calciu datorită lipsei unui răspuns vasodilatator la testul de vasoreactivitate pulmonară

Există multiple clase terapeutice:

- antagoniști ai receptorilor de endotelina-1: Bosentan, Ambrisentan, Macitentan
- inhibitori ai fosfodiesterazei-5: Sildenafil, Tadalafil
- stimulant solubil al guanilat ciclazei: Riociguat
- agoniști ai receptorilor prostaciclinei: Epoprostenol (i.v continuu), Treprostinil (i.v sau s.c continuu), Iloprost (inhalator), Selexipag
- blocante ale canalelor de calciu (Nifedipin, Amlodipină, Diltiazem): acestea nu se utilizează în HTAP-SSc

Alegerea candidaților la tratament și a clasei farmaceutice se face în funcție de clasa funcțională OMS:

1. OMS clasă funcțională I:

- monitorizarea pacienților la intervale regulate de timp (3-6 luni)
- tratamentul comorbidităților pulmonare sau cardiace asociate care pot agrava HTP

2. OMS clasă functională II și III:

- este preferată terapia combinată cu ambrisentan (antagonist al receptorilor de endotelina-1) și tadalafil (inhibitor al fosfodiesterazei-5)
- alternative la terapia combinată:
- monoterapia cu inhibitori ai fosfodiesterazei-5, antagonisti ai receptorilor de endotelina-1 sau stimulant solubil al guanilat ciclazei (Riociguat)
- Riociguat este indicat în special în HTP cronică tromboembolică (grup IV) și HTAP (grup I)
- sau alte combinații de clase terapeutice însă importantă este evitarea asocierii inhibitorilor de fosfodiesteraza-5 cu stimulantul solubil al guanilat ciclazei datorită riscului de hipotensiune

3. OMS clasă funcțională IV:

- de elecție Epoprostenol i.v
- alternativă: Treprostenil i.v
- terapie combinată (dublă sau triplă asociere de clase terapeutice diferite)
- forme rezistente de boală: septostomie atrială (ca „bridging therapy") sau transplant pulmonar
- terapiile imunosupresoare și cu glucocorticoizi nu sunt eficiente in tratamentul HTAP-SSc spre deosebire de unele date din literatura referitoare la ameliorarea parametrilor hemodinamici la pacienții cu HTAP-LES sau HTAP-BMTC

Pronostic:

- HTAP reprezintă un factor independent de mortalitate în SSc
- terapiile actuale au ameliorat prognosticul pacienților cu HTAP-SSc însă rămâne încă una dintre principalele cauze de deces
- prognosticul HTAP-SSc este mai puțin favorabil comparativ cu cel al formelor idiopatice de HTAP
- prognosticul HTAP-SSc este mai bun decât cel al HTP asociat PID-SSc (HTP grup III)

Predictori ai mortalității:

- parametrii hemodinamici: valori inițiale mari ale presiunii pulmonare arteriale medii, presiunea în atriul drept > 20 mmHg, rezistență vasculară pulmonară >32 unitati Wood, debit cardiac scăzut
- DLCO < 50%
- sexul masculin
- vârsta > 60 de ani
- testul de mers de 6 min < 165 m; HTP OMS clasă funcțională IV
- pericardita
- absența autoanticorpilor U1-RNP

Boala tromboembolică

- pacienții cu SSc prezintă un risc mai crescut de a dezvolta trombembolism pulmonar comparativ cu populația generală (rata hazardului 7.00; interval de încredere 95% 2.64-18.5)

Hemangiomatoza capilară pulmonară (PCH) sau boala veno-ocluzivă pulmonară (PVOD)

- este o boală fibroproliferativă pulmonară caracterizată histopatologic prin hipertrofia musculaturii netede și depunerea de colagen în peretele venelor pulmonare mici determinând ocluzia difuză a acestora

Când suspectăm PCH/PVOD?

- la pacienții cu imagini radiologice de edem pulmonar care la cateterismul cardiac au presiuni pulmonare arteriale crescute și presiune pulmonară blocată normală sau scăzută
- de asemenea, desaturarea în oxigen este mai pronunțată la testul de mers de 6 min, iar presiunea arterială pulmonară sistolică estimată ecocardiografic este mai mare în PCH/PVOD (> 45 mmHg) comparativ cu HTAP

Afectarea pleurală

• apare în < 10% dintre pacienți

• variază de la pleurezie uscată (pleurită) la pleurezie exudativă, limfocitică

• frecvent asimptomatică, fiind o descoperire incidentală imagistică sau la autopsie

• în cazurile rare de poliserozite (pleurezie și pericardită) se pune problema diagnosticului diferențial cu sindroame de overlap (cu LES) sau serozita-indusă medicamentos

Pneumonia de aspirație

• dismotilitatea esofagiană și boala de reflux gastro-esofagian sunt frecvent întâlnite în SSc și predispun la episoade recurente de aspirație pulmonară care determină fibroză centrolobulară; acești pacienți prezintă consolidări pulmonare și opacități în „sticlă mată" cu distribuție centrolobulară, parcelară pe HRCT

• există o corelație între severitatea afectării digestive și severitatea afectării interstițiale pulmonare subliniind astfel rolul bolii de reflux gastro-esofagiene și a episoadelor repetate de micro-aspirație în progresia PID

Afectarea căilor aeriene

• heterogenă, variind de la disfuncție ventilatorie obstructivă (frecvent la pacienții fumători) la bronșiectazii (de tracțiune sau determinate de episoade repetate de micro-aspirație), respectiv bronșiolita foliculară (hiperplazia țesutului limfoid asociat bronșiilor/BALT) asociată frecvent NSIP sau LIP

• bronșiolita obliterantă este adesea o complicație iatrogenă, secundară tratamentului cu penicilamina (acest tratament nu mai face parte din arsenalul terapeutic al SSc)

2. Poliartrita reumatoidă (PR)

Afectarea pleurală

• comună în PR, însă frecvent asimptomatică

• 38-73% dintre pacienții cu PR prezintă afectare pleurală în studiile autopsice; dintre aceștia doar 5-21% sunt simptomatici (durere toracică cu caracter pleuritic) și doar 5% au pleurezie identificată radiologic

• este întâlnită în special la pacienții cu evoluție îndelungată a bolii

• este mai frecvent întâlnită la sexul masculin

• 30% dintre pacienții cu manifestări pleurale prezintă asociat noduli reumatoizi și boală interstițială pulmonară (PID)

Tipuri de afectare pleurală:

• pleurita sau pleurezia exudativă: inflamatia cronică pleurală poate conduce în timp la pahipleurită și restricție pulmonară

• pleurita indusă medicamentos

• empiem pleural

• fistula bronho-pleurală: secundară necrozei și cavitării unui nodul reumatoid pulmonar în spațiul pleural determină formarea unei fistule bronho-pleurale și apariția colecției pleurale si a pneumotoracelui

• hemopneumotorace

• piopneumotorace

Simptome:

• în funcție de tipul de afectare pleurală și cantitatea de exudat acumulată în cavitatea pleurală: asimptomatice - durere toracică cu caracter pleuritic ± febră - dispnee

Examen obiectiv:

• normal – frecatură pleurală – murmur vezicular diminuat sau abolit – matitate la percuție

Imagistică:

• radiografia toracică convențională: identifică cu succes pleurezia, pneumotoracele, piopneumotoracele sau hemopneumotoracele

• HRCT: utilizat pentru identificarea PID, prezenta nodulilor reumatoizi și a emfizemului pulmonar (noduli sau bule de emfizem subpleural care nu pot fi vizualizate radiografic; bulele de emfizem sunt prezente în special la pacienții fumători), identificarea îngroșărilor pleurale, a scăderii complianței pulmonare și volumelor pulmonare secundară inflamației cronice pleurale (inflamația cronică pleurală este responsabilă de îngroșare pleurală, pleura apărând cu contur neregulat și nodular, iar lichidul pleural este frecvent încapsulat)

Toracocenteza:

• pentru diagnosticul diferențial cu infecții sau neoplazii

Analiza lichidului pleural în PR:

• în mod clasic, exudat cu leucocite < 60 mg/dl

sau raport glucoza pleurală/serică < 0.5, pH < 7.3, nivele crescute de LDH > 700 UI/L

• în formele cronice de pleurezie, analiza lichidului pleural poate identifica un revărsat chiliform, cu aspect opac, lăptos similar empiemului pleural; aspectul opac este datorat conținutului mare de colesterol > 200 mg/dl și uneori chiar >1000 mg/dl; în lumină polarizată pot fi indentificate inclusiv cristale de colesterol

• citologie (dg. dif. cu neoplaziile), respectiv colorații gram și culturi (dg. dif. infecții)

Biopsia pleurală:

• indicată în cazul pacienților cu colecții pleurale persistente, în vederea diagnosticului diferențial cu infecțiile (ex. tuberculoza) sau neoplaziile

Tratamentul pleuritei și pleureziei reumatoide:

• de obicei nu necesită tratament datorită rezoluției spontane sau o dată cu tratamentul bolii de fond, în medie în aproximativ 14 luni

• tratamentul pleuritei sau pleureziei reumatoide constă în alegerea uneia dintre urmatoarele variante:

– antiinflamatoare non-steroidiene (AINS)
– glucocorticoizi (oral sau intrapleural)
– toracocenteză terapeutică
– pleurodeză și decorticare pleurală

• AINS sunt de primă linie în tratamentul pleuritei și a pleureziei reumatoide

• toracocenteza terapeutică este indicată în cazul colecțiile pleurale mari, simptomatice pentru ameliorarea dispneei

• în cazul formelor refractare la AINS, se recomandă glucocorticoizi, Prednison 10-20 mg/zi, cu scăderea progresivă, lentă a dozelor (1-2 mg/lună începând cu doza de 10 mg/zi)

• rareori, se administrează glucocorticoizi intrapleural (risc crescut de infecții pleurale)

• decorticarea pleurală și pleurodeza chimică sunt rezervate cazurilor refractare sau pacienților cu fibrotorace

Tratamentul pneumotoracelui secundar nodulilor reumatoizi:

• drenaj pleural și oxigenoterapie

• ulterior, în timpul doi este nevoie de intervenții chirurgicale cu scopul de a preveni recurența pneumotoracelui (ex. rezecția nodulilor cavitari subpleurali, excizia sau ligatura bulelor de emfizem, pleurodeza mecanică sau chimică)

Afectarea căilor aeriene

Afectarea căilor aeriene superioare:

• cauza cea mai frecventă de obstrucție a căilor aeriene superioare este artrita cricoaritenoidiană

• în formele inițiale de boală cu sinovită activă, acumularea lichidului sinovial în articulație poate afecta mobilitatea acesteia, iar ulterior în formele tardive eroziunile articulare pot conduce la deformări articulare sau anchiloză, toate aceste injurii având ca și consecință clinică afectarea mobilității corzilor vocale cu obstrucție laringiană secundară

• frecvent forme asimptomatice, subclinice de boală

• simptomele apar de obicei atunci când există un grad important de obstrucție

• simptomele sunt variate: frecvent disfonie, dar și alte simptome precum disfagie, odinofagie, sensibilitate la palparea regiunii cervicale anterioare, durere la vorbire sau tuse, dispnee de efort

• uneori, forme acute cu insuficiență respiratorie și stridor declanșate fie de subluxația cartilajului aritenoid sau edem al căilor aeriene după manipulări (ex. intubație), fie secundare infecțiilor de căi respiratorii superioare la un pacient cu o formă subclinică de boală

• cauze mai rare de obstrucție a căilor aeriene superioare: noduli reumatoizi la nivelul corzilor vocale sau vasculită sistemică cu afectarea nervilor laringeu recurent sau vag ce determină paralizia secundară a corzilor vocale

• mai frecvent întâlnită la sexul feminin și la pacienții cu evoluție îndelungată a bolii

Afectarea căilor aeriene inferioare:

• prevalență dificil de apreciat în contextul heterogenității cohortelor care au inclus atât pacienți fumători, cât și pacienții cu PID-PR

• datele inițiale estimau o prevalență a disfuncției ventilatorii obstructive de 60%, însă ulterior studiile pe pacienți nefumători cu PR au identificat o prevalență de 0-24%

• tratament cu bronhodilatatoare și/sau glucocorticoizi inhalatori, iar în cazuri selecționate glucocorticoizi sistemic

Bronșiolita obliterantă

- boală obstructivă severă, rar întâlnită și cu risc mare de deces, caracterizată prin îngustarea concentrică și progresivă a bronșiolelor
- este mai frecventă la pacienții de sex feminin și PR seropozitivă
- a fost descrisă în asociere cu tratamentul cu d-penicilamina, iar ulterior cu săruri de aur și sulfasalazină, dar și la pacienți fără tratament de fond
- clinic, debutul simptomelor este acut, cu dispnee și tuse (tuse productivă secundară bronhoreei în 44% dintre pacienți)
- examen obiectiv: raluri crepitante și raluri bronșice inspiratorii
- explorări paraclinice: disfuncție ventilatorie obstructivă spirometric, DLCO normal sau redus, hipoxemie; radiografie pulmonară normală sau cu hiperinflație pulmonară; HRCT cu îngroșarea pereților bronșiolari, emfizem centrolobular, plaje de atenuare cu aspect mozaicat, bronșiectazii
- histopatologic: bronșiolită constrictivă și infiltrat limfocitar peribronșiolar
- tratamentul constă în sistarea medicației posibil responsabilă de apariția bronșiolitei obliterante; deși răspunsul la tratamentul imunosupresor este modest, se recomandă administrarea glucocorticoizilor în doze mari, 1-1.5 mg/kgc/zi (maxim 100 mg/zi) în asociere cu alți agenți imunosupresori precum Ciclofosfamidă, Metotrexat sau anti-TNF-alfa în funcție de răspunsul inițial la glucocorticoizi și severitatea afectării pulmonare
- utilizarea macrolidelor s-a dovedit utilă în anumite tipuri de bronșiolită
- pentru pacienții cu forme rapid progresive de boală cu evoluție spre insuficiență respiratorie se indică transplant pulmonar

Bronșiolita foliculară

- este caracterizată prin hiperplazia țesutului limfoid asociat bronhiilor (BALT)
- poate fi identificată ca manifestare unică sau asociată PID, de obicei NSIP
- simptomatologie nespecifică, dispneea fiind principala manifestare clinică; se poate asocia tusea și febra
- FR în titru mare este frecvent întâlnit
- spirometria evidențiază atât o disfuncție ventilatorie obstructivă, cât și restrictivă; restricția este însă mai frecventă
- radiografia pulmonară decelează opacități reticulare și/sau nodulare bilaterale, în timp ce leziunile descrise HRCT pot fi micronoduli (< 3 mm) centrolobulari sau peribronșici, dilatări bronșice și îngroșarea peretelui bronșic cu apariția unor structuri liniare ramificate; aspectul mozaicat și cel în „fagure de miere" nu sunt caracteristice bronșiolitei foliculare
- tratament: formele ușoare sunt monitorizate, în timp ce pacienții simptomatici sunt tratați fie conform schemelor de tratament destinate bolii articulare, fie celor destinate PID-PR; tratamentul cu glucocorticoizi și macrolide a furnizat date conflictuale

Bronșiectazii

- prevalență variată, între 0-10%
- un studiu a arătat ca 30% dintre pacienții cu PR prezintă bronșiectazii ca manifestare pulmonară unică în absența PID pe HRCT
- frecvent forme asimptomatice fără răsunet clinic
- formele severe de bronșiectazii pot reprezenta un argument împotriva inițierii tratamentului cu agenți anti-TNF-alfa pentru boala articulară
- tratamentul este general și superpozabil altor forme de bronșiectazii: antibiotice, bronhodilatatoare, antiinflamatoare

Nodulii reumatoizi pulmonari

- reprezintă singura manifestare pulmonară specifică PR
- pacienții cu noduli reumatoizi pulmonari sunt pacienți cu evoluție îndelungată a bolii și au noduli reumatoizi subcutani asociați
- nodulii reumatoizi pulmonari au de obicei o distribuție subpleurală sau de-a lungul septelor interlobulare cu dimensiuni variabile, de la câțiva milimetri la câțiva centimetri, unici sau multiplii, solitari sau cavitari
- histopatologic, prezintă aceleași caracteristici cu nodulii reumatoizi cu alte localizări: necroză centrală cu celule epitelioide dispuse în palisadă, infiltrat celular mononuclear, vasculită asociată
- sunt de obicei asimptomatici, însă cavitarea și/sau ruptura nodulilor poate produce variate

complicații: pleurezie, pneumotorace, piopneumotorace, fistulă bronhopleurală, hemoptizie, infecție

• prognostic bun, cu rezoluția spontană a nodulilor și rare complicații

Sindromul Caplan

• apare la pacienții cu PR și pneumoconioze secundare expunerilor profesionale (cărbune, azbest, siliciu)

• este caracterizat prin dezvoltarea rapidă a multiplii noduli pulmonari cu distribuție bazală periferică în asociere cu disfuncție obstructivă ușoară; poate evolua spre fibroză pulmonară masivă

• histopatologic, nodulii din sindromul Caplan sunt similari nodulilor reumatoizi, cu excepția faptului că nodulii din sindromul Caplan prezintă un inel de praf în jurul unei zone necrotice centrale; în periferia inelului de praf, granulocitele polimorfonucleare, macrofagele și celulele gigante sunt dispuse concentric; macrofagele pot conține particule de praf

• majoritatea pacienților cu sindrom Caplan sunt seropozitivi (FR pozitiv)

• în principiu acest sindrom are un prognostic bun

• nu există tratament eficient în sindromul Caplan

Alte forme de afectare pulmonară:

• ***Boala tromboembolică pulmonară*** – risc mai mare de tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară în rândul pacienților cu PR comparativ cu populația generală

• ***Hipertensiunea pulmonară*** – HTAP este rar întâlnită în PR; se consideră că este secundară unui proces vasculitic și frecvent manifestări sistemice vasculitice pot fi identificate în rândul acestor pacienti; exista si forme de HTP secundare PID

• ***Vasculita pulmonară*** – vasculita reumatoidă se manifestă în principiu prin ulcere cutanate și mononevrită multiplex; afectarea vasculitică pulmonară primară în PR este o descoperire rară cu toate că una dintre caracteristicile definitorii ale nodulilor reumatoizi din punct de vedere histopatologic este inflamația pereților vasculari (vasculita)

3. Sindromul Sjogren primar (SSp)

• tusea seacă este o altă manifestare a sindromului sicca datorată afectării glandelor submucoase traheobronșice

Afectarea vasculară pulmonară

Trombembolism pulmonar

• pacienții cu SSp prezintă un risc crescut de a dezvolta trombembolism pulmonar comparativ cu populația generală

• riscul cel mai mare este prezent în primul an de la diagnostic

HTAP

• reprezintă o altă manifestare vasculară pulmonară ce poate apărea în cadrul SSp; de obicei, pacienții care prezintă fenomen Raynaud și vasculită cutanată sunt la rsic de a dezvolta HTAP

Afectarea pleurală

• afectarea pleurală din cadrul SSp poate îmbraca variate forme:

• pleurezie unilaterală sau bilaterală

• fibroelastoză idiopatică pleuroparenchimatoasă

• fibroză pleuro-subpleurală a lobilor superiori

• de asemenea, manifestările pleurale poate fi asociate UIP.

4. Lupusul eritematos sistemic (LES)

Afectarea pleurală

• este foarte frecventă în LES, în studiile autopsice prevalența ajungând la 93%

Manifestări clinice:

• inflamația pleurală (pleurita) însoțită sau nu de revărsat pleural (pleurezia) se manifestă prin durere toracică de tip pleuritic (latero-toracică, resimțită în inspir și expir, exacerbată de tuse sau strănut, ameliorată de decubit pe partea afectată) însoțită de frecatură pleurală (tranzitorie) ± tuse, dispnee, febră

• pleureziile sunt exudative, frecvent bilaterale (50%) și în cantitate mică

• analiza lichidului pleural: se deosebește de lichidul pleural din PR printr-un număr mai scăzut de leucocite (cu predominanța limfocitelor și a celulelor polimorfonucleare) și prin valori ale glucozei apropiate de cele ale glucozei serice

• rareori pleureziile din LES se pot complica cu fibrotorace

Tratament:

• prima linie este reprezentată de antiinflamatoarele non-steroidiene (AINS)

• în lipsa unui răspuns clinic în 1-2 săptămâni se recomandă inițierea glucocorticoizilor (Prednison

20 mg/zi cu scăderea progresivă a dozelor și ulterior sistarea terapiei în decursul a 2-3 săptămâni)

Pneumonita acută lupică

• pneumonita acută lupică nu poate fi diferențiată pe criterii clinice sau histopatologice de pneumonia acută interstițială, una dintre tipurile idiopatice de PID

Manifestări clinice:

• dispnee, tuse ± hemoptizie, febră cu debut brusc și evoluție rapid progresivă

• tahipnee, tahicardie, raluri crepitante bazal bilateral, hipoxemie

Diagnostic:

• diagnosticul este unul de excludere

• principale diagnostice diferențiale sunt: infecțiile, hemoragia alveolară difuză, trombembolismul pulmonar, edemul pulmonar și cauzele iatrogene de toxicitate pulmonară

Investigații de laborator:

• hemoleucogramă, NT-proBNP

• în cazul pacienților imunosupresați, se impune un screening infecțios judicios care să includă și agenții infecțioși oportuniști precum Aspergillus, Candida, Cryptococcus și Pneumocystis jirovecii

• teste serologice pentru pneumonii atipice, precum Coccidioides, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma Pneumonie sunt de asemenea indicate, alături de teste antigenice urinare pentru Streptococcus pneumoniae, Histoplasma capsulatum, Legionella pneumophila

Imagistică:

• ecocardiografie pentru diagnosticul diferențial

• HRCT sau radiografie toracică:

– radiografia pulmonară pune în evidență opacități pulmonare difuze în special în lobii inferiori, în timp ce rezoluția înaltă a HRCT pulmonar identifică opacități în „sticlă mată" cu distribuție difuză în special în lobii inferiori ± consolidări pulmonare parcelare, bronșiectazii de tracțiune, pleurezii

• angioCT pulmonar în cazul pacienților cu sindrom antifosfolipidic asociat pentru diagnosticul diferențial al trombembolismului pulmonar

DLCO:

• pentru diagnosticul diferențial între pneumonita lupică acută și hemoragia alveolară difuză

• DLCO crescut este sugestiv pentru hemoragia alveolară difuză (în practică este puțin fezabil datorită deteriorării acestor pacienți și imposibilității efectuării investigației)

Tratament:

• antibioterapie empirică cu spectru larg în așteptarea culturilor

• glucocorticoizi în doze mari (Prednison 1-1.5 mg/kgc/zi p.o sau i.v; dacă nu se înregistrează un răspuns la 72 ore sau pacientul se deteriorează clinic se indică pulsterapie cu Metilprednisolon 1 g/zi, 3 zile consecutiv) în asociere cu un alt imunosupresor, frecvent Ciclofosfamidă, Rituximab sau imunoglobuline i.v (IVIG) în funcție de comorbiditățile pacienților și experiența medicului curant

Prognostic:

• mortalitatea pe termen scurt este 50%

Hemoragia alveolară difuză

Manifestări clinice:

• dispnee, tuse și hemoptizie cu debut acut ± febră (25% dintre pacienți)

• 40-70% dintre pacienți prezintă hemoptizie la internare

• un procent important al acestor pacienți au nefrită lupică asociată

• modificările radiologice sunt identice pneumonitei acute lupice

Diagnostic:

• se ridică suspiciunea de hemoragie alveolară difuză la pacienții cunoscuți cu LES care prezintă hemoptizie, opacități radiografice difuze și hipoxemie

Investigații de laborator:

• profil anticorpi antifosfolipidici (atât pentru diagnosticul diferențial cu un posibil trombembolism pulmonar, cât și datorită posibilei implicări a acestor autoanticorpi în etiopatogeneza hemoragiei alveolare difuze): anticoagulant lupic, anticardiolipină IgM si IgG, anti-B2-glicoproteina-1 IgM și IgG

• bronhoscopia cu lavaj bronhoalveolar:

– oferă diagnosticul de certitudine al hemoragiei alveolare difuze

– procedura este diagnostică în momentul în care cu fiecare lavaj se obține un lichid din ce în ce mai hemoragic; citologia acestui lichid de lavaj este bogată în macrofage încărcate cu hemosiderină

– are de asemenea utilitate în diagnosticul diferențial cu infecțiile pulmonare sau neoplaziile

Tratament:

• este o complicație severă și amenințătoare de viață cu morbiditate și mortalitate înaltă

• tratamentul de inducție a remisiunii: glucocorticoizi + al doilea imunosupresor

• glucocorticoizi în doze mari (Metilprednisolon 0.5-1 g/zi, 3 zile consecutiv în formele acute cu degradare rapidă sau Prednison 1-2 mg/kgc/zi în formele moderate de boală care nu au simptome sau semne de insuficiență respiratorie acută)

• al doilea imunosupresor, în funcție de severitatea tabloului clinic: MMF sau Azatioprina în formele moderate, stabile de boală; Ciclofosfamidă sau Rituximab în formele severe de boală; plasmafereză sau imunoglobuline i.v (IVIG) în formele refractare de boală

• tratamentul de menținere a remisiunii cu un imunosupresor convențional cu profil de siguranță mai bun și mai puține reacții adverse: de obicei, MMF sau Azatioprina

Prognostic

• 28-75% supraviețuire după un episod de hemoragie alveolară difuză tratat cu terapie combinată, glucocorticoizi + al doilea imunosupresor

Boala tromboembolică

• factorii de risc pentru boala tromboembolică în LES sunt:

– nefropatia membranoasă

– pozitivitatea anticorpilor antifosfolipidici

Hipertensiunea pulmonară

• forme variate de HTP pot fi identificate în LES: HTAP, HTP secundară PID-LES, HTP secundară trombembolismului pulmonar, boala veno-ocluzivă pulmonară, HTP secundară disfuncției ventriculare stângi

• forme severe de HTP sunt rar întâlnite în LES, acestea caracterizează mai frecvent SSc și BMTC

Manifestări clinice:

• identice tuturor HTP

• fenomenul Raynaud este prezent la 60% dintre pacienții cu LES care dezvoltă HTP

Diagnostic diferențial:

• diagnosticul diferențial se face în principal cu HTP secundară bolii pulmonare tromboembolice (risc crescut în rândul pacienților cu LES cu anticorpi antifosfolipidici pozitivi):

• în acest sens scintigrafia de ventilație/perfuzie este utilă: pacienții cu HTP secundară bolii tromboembolice pulmonare au cel puțin un deficit de perfuzie segmentară, în timp ce pacientii cu HTAP au fie perfuzie normală fie deficite de perfuzie subsegmentare cu distributie patat-difuză

• BMTC reprezintă un alt diagnostic diferențial:

– acești pacienți au risc mai crescut de a dezvolta HTAP comparativ cu pacienții cu LES

• Sindromul de apnee în somn și infecția HIV sunt alte diagnostice diferențiale care ar trebui luate în considerare

Tratament:

• pe lângă măsurile generale, comune tuturor formelor de HTP, tratamentul medicamentos este recomandat pacienților cu HTAP-LES confirmat prin cateterism cardiac și clasă funcțională OMS II, III sau IV

• în situația pacienților încadrați în clasele funcționale OMS II și III se recomandă un test de vasoreactivitate; în funcție de rezultatul acestui test se decide utilitatea inițierii tratamentului cu blocante de canale de calciu (de tip dihidropiridină sau diltiazem); dacă testul de vasoreactivitate este negativ sau pacienții nu răspund la tratamentul cu blocante de canale de calciu se va alege tratamentul în funcție de severitatea și rata de progresie a bolii

• clasa funcțională OMS II sau III:

– este preferată terapia combinată cu ambrisentan (antagonist de endotelina-1) și tadalafil (inhibitor de fosfodiesteraza-5); această asociere a demonstrat rate mai reduse de lipsă de răspuns la tratament comparativ cu monoterapia

• clasa funcțională OMS IV:

– de elecție sunt agoniștii căii prostaciclinelor

• o atenție particulară trebuie acordată Selexipagului, care este un agonist non-prostanoid al receptorului pentru prostaciclină, administrat oral; acesta poate fi utilizat la pacienții din clasa funcțională OMS II și III

• există puține evidențe legate de beneficiul terapiei imunosupresoare la pacienții cu HTP-LES; în cazuri selectate, precum pacienții cu HTP și PID, respectiv HTP și vasculită pulmonară, se poate apela

la terapia imunosupresoare în vederea tratamentului PID sau vasculitei subiacente

Prognostic:

• HTP-LES este asociată cu o creștere importantă a mortalității

Shrinking lung syndrome

• prevalență 1-6%; diagnostic după aproximativ 4 ani de la diagnosticul LES

• sindrom caracterizat prin dispnee, episoade de durere toracică cu caracter pleuritic, scăderea progresivă a volumelor pulmonare însă fără modificări interstițiale sau pleurale identificate CT toracic

• din punct de vedere patogenetic se vehiculează 2 teorii:

– sindromul este consecința miozitei sau miopatiei mușchilor diafragmatici

– o altă ipoteză este inflamația pleurală cronică din cadrul bolii care limitează inspirul profund și determină remaniere parenchimatoasă cu scăderea complianței pulmonare

• PFR identifică: scăderea volumelor pulmonare și scăderea DLCO (probabil secundar limitării inspirului profund sau atelectaziei pulmonare)

Diagnostic:

• se ridică suspiciunea la pacienții cu LES care prezintă dispnee, disfuncție ventilatorie restrictivă și lipsa modificărilor interstițiale pulmonare la HRCT

Tratament:

• glucocorticoizi + terapie imunosupresoare (Ciclofosfamida, MMF, Azatioprina, Rituximab)

5. Miopatiile inflamatorii idiopatice – dermatomiozita și polimiozita (DM/PM)

Pneumomediastin spontan

• complicație pulmonară apărută preponderent la pacienții cu DM și PID, aproximativ 50% dintre aceștia având dermatomiozită amiopatică

• clinic, se manifestă prin durere retrosternală acută însoțită de emfizem subcutanat la nivelul gâtului și a feței ± dispnee; adesea, acești pacienți prezintă și manifestări sugestive pentru un puseu de activitate al bolii (manifestări constituționale cu febră și scădere în greutate, fenomen Raynaud și agravarea leziunilor cutanate)

• radiografia pulmonară stabilește diagnosticul pozitiv

Afectarea musculaturii respiratorii

• miozita inflamatorie poate interesa mușchiul diafragm, mușchii intercostali și mușchii accesori și poate determina simptome diverse, precum: insomnie, somnolență diurnă, tulburări cognitive, dispnee, ortopnee; afectarea mușchilor bulbari cu apariția disfagiei, a dizartriei și a vocii nazonate, poate fi de asemenea descrisă; simptomatologia poate progresa până la forme extreme de insuficiență respiratorie hipercapnică

• PFR: o scădere a FVC > 10% la trecerea din poziție șezândă în decubit dorsal sugerează slăbiciunea musculatorii respiratorii

• tratamentul cu glucocorticoizi în doze mari și imunosupresoare urmează indicațiile generale de tratament în DM/PM la care se adaugă măsuri suportive (ex. oxigenoterapie și ventilație non-invazivă)

HTP

• HTP grup 3 secundară afectării interstițiale pulmonare este forma cea mai frecvent descrisă

• HTAP grup 1 (manifestare a unei vasculopatii subiacente) sau grup 4 (secundară bolii tromboembolice) au fost de asemenea descrise

Boala tromboembolică pulmonară

• pacienții cu DM și PM prezintă un risc crescut de trombembolism venos și boală tromboembolică pulmonară

6. Boala mixtă de țesut conjunctiv (BMTC)

• 75% dintre pacienții cu BMTC dezvoltă manifestări pulmonare diverse:

– pleurită și pleurezie
– PID
– HTAP
– boală tromboembolică
– vasculită pulmonară
– hemoragie alveolară
– disfuncție diafragmatică
– pneumonie de aspirație
– afectarea căilor aeriene

HTP

• HTAP, manifestare a vasculopatiei din cadrul BMTC (arteriole pulmonare cu proliferare intimală și hipertrofia mediei), reprezintă o cauză majoră de mortalitate în BMTC

• factori de risc pentru dezvoltarea HTAP: aspect

capilaroscopic similar SSc, respectiv prezența anticorpilor antiendoteliali și anticardiolipină

• următoarele investigații sunt recomandate în vederea screeningului HTAP la pacienții cu BMTC: PFR, DLCO, ecocardiografie și NT-proBNP

• tratament identic formelor idiopatice de HTAP

Prognostic

• BMTC este considerată o boală de țesut conjunctiv cu prognostic favorabil și răspuns bun la tratamentul cu glucocorticoizi

• prognostic mai bun comparativ cu LES, cu rate de supraviețuire la 5, 10 și 15 ani de 98%, 96% și 88%

• principalele cauze de deces sunt:

– HTAP (vasculopatia din BMTC este similară celei întâlnite în SSc)

– PID (mortalitatea la 4 ani de la diagnostic este 7.9%, iar în formele cu fibroză pulmonară severă atinge 20.8%)

• alte cauze de deces însă cu prevalență mai scăzută sunt: miocardita, hipertensiunea renovasculară și hemoragia cerebrală

• deși mortalitatea este mai scăzută în BMTC comparativ cu alte colagenoze, morbiditatea rămâne înaltă și este în principal legată de complicațiile pe termen lung ale tratamentului cu glucocorticoizi: necroză aseptică, osteoporoză și fracturi, cataractă, ateroscleroză accelerată, risc crescut de infecții.

BIBLIOGRAFIE

1. Steen V, Domsic RT, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. A clinical and serologic comparison of African American and Caucasian patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2012 Sep;64(9):2986-94

2. Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CE, Esther JH, Agia GA, Maltby JD, et al. A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. Medicine (Baltimore). 1984 Mar;63(2):92-107

3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Mar 15;183(6):788-824

4. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J. 2015 Oct;46(4):976-87

5. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. Ann Rheum Dis. 2007 Jul;66(7):940-4

6. Devouassoux G, Cottin V, Lioté H, Marchand E, Frachon I, Schuller A, et al. Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis. Eur Respir J. 2009 May;33(5):1053-61

7. Park IN, Jegal Y, Kim DS, Do K-H, Yoo B, Shim TS, et al. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. Eur Respir J. 2009 Jan;33(1):68-76

8. Song JW, Lee H-K, Lee CK, Chae EJ, Jang SJ, Colby TV, et al. Clinical course and outcome of rheumatoid arthritis-related usual interstitial pneumonia. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2013 Aug 1;30(2):103-12

9. Clinical manifestations of mixed connective tissue disease - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jul 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-mixed-connective-tissue-disease?search=Clinical%20manifestations%20of%20mixed%20connective%20tissue%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~118&usage_type=default&display_rank=1

10. Clinical manifestations, evaluation, and diagnosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma) - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jul 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-evaluation-and-diagnosis-of-interstitial-lung-disease-in-systemic-sclerosis-scleroderma?search=Clinical%20manifestations,%20evaluation,%20and%20diagnosis%20ofinterstitial%20lung%20disease%20in%20systemic%20sclerosis(scleroderma)&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

11. Palm O, Garen T, Berge Enger T, Jensen JL, Lund M-B, Aaløkken TM, et al. Clinical pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome: prevalence, quality of life and mortality--a retrospective study based on registry data. Rheumatology (Oxford). 2013 Jan;52(1):173-9

12. Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, Lynch DA, et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. Chest. 2008 Sep;134(3):601-5

13. Cooley L, Dendle C, Wolf J, Teh BW, Chen SC, Boutlis C, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014. Intern Med J. 2014 Dec;44(12b):1350-63

14. Kondoh Y, Taniguchi H, Yokoi T, Nishiyama O, Ohishi T, Kato T, et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. Eur Respir J. 2005 Mar;25(3):528-33

15. Castelino FV, Moua T. Detection and Management of Interstitial Lung Diseases Associated With Connective Tissue Diseases. ACR Open Rheumatol. 2021 May;3(5):295-304

16. Castelino FV, Moua T. Detection and Management of Interstitial Lung Diseases Associated With Connective Tissue Diseases. ACR Open Rheumatol. 2021 May;3(5):295-304

17. Vij R, Strek ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. Chest. 2013 Mar;143(3):814-24

18. Fagundes MN, Caleiro MTC, Navarro-Rodriguez T, Baldi BG, Kavakama J, Salge JM, et al. Esophageal involvement and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. Respir Med. 2009 Jun;103(6):854-60

19. Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, Renzoni EA, Desai SR, Varga J. Etiology, Risk Factors, and Biomarkers in Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Mar 15;201(6):650-60

20. King TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet. 2011 Dec 3;378(9807):1949-61

21. Hoffman RW, Maldonado ME. Immune pathogenesis of Mixed Connective Tissue Disease: a short analytical review. Clin Immunol. 2008 Jul;128(1):8-17

22. Ikeda S, Arita M, Misaki K, Mishima S, Takaiwa T, Nishiyama A, et al. Incidence and impact of interstitial lung disease and malignancy in patients with polymyositis, dermatomyositis, and clinically amyopathic dermatomyositis: a retrospective cohort study. Springerplus. 2015;4:240

23. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum. 2010 Jun;62(6):1583-91

24. Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, et al. Incidence and mortality of obstructive lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013 Aug;65(8):1243-50

25. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, Rossbach P, Riemekasten G, Hachulla E, et al. Incidences and Risk Factors of Organ Manifestations in the Early Course of Systemic Sclerosis: A Longitudinal EUSTAR Study. PLoS One. 2016;11(10):e0163894

26. Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, Masuda I, Katsumata Y, Shinozaki M, et al. Increased ferritin predicts development and severity of acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. Rheumatology (Oxford). 2010 Jul;49(7):1354-60

27. Mira-Avendano I, Abril A, Burger CD, Dellaripa PF, Fischer A, Gotway MB, et al. Interstitial Lung Disease and Other Pulmonary Manifestations in Connective Tissue Diseases. Mayo Clin Proc. 2019 Feb;94(2):309-25

28. Interstitial lung disease associated with Sjögren syndrome: Clinical manifestations, evaluation, and diagnosis - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jul 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/interstitial-lung-disease-associated-with-sjogren-syndrome-clinical-manifestations-evaluation-and-diagnosis?search=Interstitial%20lung%20disease%20associated%20with%20Sj%C3%B6grensyndrome:%20Clinical%20manifestations,%20evaluation,%20anddiagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

29. Interstitial lung disease associated with Sjögren's syndrome: Management and prognosis - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jul 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/interstitial-lung-disease-associated-with-sjogrens-syndrome-management-and-prognosis?search=Interstitial%20lung%20disease%20associated%20with%20Sj%C3%B6gren%27ssyndrome:%20Management%20and%20prognosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

30. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Thorax. 2008 Sep;63 Suppl 5:v1-58

31. Interstitial lung disease in dermatomyositis and polymyositis: Clinical manifestations and diagnosis - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jul 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/interstitial-lung-disease-in-dermatomyositis-and-polymyositis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=Interstitial%20lung%20disease%20in%20dermatomyositis%20andpolymyositis:%20Clinical%20manifestations%20and%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

32. Interstitial lung disease in dermatomyositis and polymyositis: Treatment - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jul 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/interstitial-lung-disease-in-dermatomyositis-and-polymyositis-treatment?search=Interstitial%20lung%20disease%20in%20dermatomyositis%20andpolymyositis:%20Treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

33. Narula N, Narula T, Mira-Avendano I, Wang B, Abril A. Interstitial lung disease in patients with mixed connective tissue disease: pilot study on predictors of lung involvement. Clin Exp Rheumatol. 2018 Aug;36(4):648–51.

34. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jul 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/interstitial-lung-disease-in-rheumatoid-arthritis?search=Interstitial%20lung%20disease%20in%20rheumatoid%20arthritis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

35. Atzeni F, Gerardi MC, Barilaro G, Masala IF, Benucci M, Sarzi-Puttini P. Interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic diseases: a comprehensive review. Expert Rev Clin Immunol. 2018 Jan;14(1):69-82

36. Chowaniec M, Skoczyńska M, Sokolik R, Wiland P. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: challenges in early diagnosis and management. Reumatologia. 2018;56(4):249-54

37. Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, Mauri F, Delcambre B. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. Radiology. 1994 Nov;193(2):375-82

38. Prakash UB. Lungs in mixed connective tissue disease. J Thorac Imaging. 1992 Mar;7(2):55-61

39. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. BMJ. 2016 Feb 24;352:h6819

40. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2017 Nov;76(11):1897-905

41. Overview of lung disease associated with rheumatoid arthritis - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jul 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-lung-disease-associated-with-rheumatoid-arthritis?search=Overview%20of%20lung%20disease%20associated%20with%20rheumatoid%20arthritis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

42. Overview of pulmonary complications of systemic sclerosis (scleroderma) - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jul 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-pulmonary-complications-of-systemic-sclerosis-scleroderma?search=Overview%20of%20pulmonary%20complications%20of%20systemic%20sclerosis(scleroderma)&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

43. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinzadeh P, Coghlan JG, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. Arthritis Rheumatol. 2014 Jun;66(6):1625-35

44. He C, Chen Z, Liu S, Chen H, Zhang F. Prevalence and risk factors of interstitial lung disease in patients with primary Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. Int J Rheum Dis. 2020 Aug;23(8):1009-18

45. Narváez J, Borrell H, Sánchez-Alonso F, Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, et al. Primary respiratory disease in patients with systemic lupus erythematosus: data from the Spanish rheumatology society lupus registry (RELESSER) cohort. Arthritis Res Ther. 2018 Dec 19;20(1):280

46. Prognosis and treatment of mixed connective tissue disease - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jul 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/prognosis-and-treatment-of-mixed-connective-tissue-disease?search=Prognosis%20and%20treatment%20of%20mixed%20connective%20tissuedisease&source=search_result&selectedTitle=1~118&usage_type=default&display_rank=1

47. Gilson M, Zerkak D, Wipff J, Dusser D, Dinh-Xuan AT, Abitbol V, et al. Prognostic factors for lung function in systemic sclerosis: prospective study of 105 cases. Eur Respir J. 2010 Jan;35(1):112-7

48. Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension complicating connective tissue diseases. Semin Respir Crit Care Med. 2009 Aug;30(4):429-39

49. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis (scleroderma): Definition, classification, risk factors, and screening - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jul 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-arterial-hypertension-in-systemic-sclerosis-scleroderma-definition-classification-risk-factors-and-screening?search=Pulmonary%20arterial%20hypertension%20in%20systemic%20sclerosis(scleroderma):%20Definition,%20classification,%20risk%20factors,and%20screening&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

50. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis (scleroderma): Treatment and prognosis - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jul 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-arterial-hypertension-in-systemic-sclerosis-scleroderma-treatment-and-prognosis?search=Pulmonary%20arterial%20hypertension%20in%20systemic%20sclerosis%20(scleroderma):%20Treatment%20andprognosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

51. McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. Arthritis Rheum. 2007 Mar 15;57(2):318-26

52. McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, Friedman AW, Lisse JR, Goel N, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. Arthritis Rheum. 2007 Mar 15;57(2):318-26

53. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jul 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults?search=Pulmonary%20manifestations%20of%20systemic%20lupuserythematosus%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

54. Kitridou RC, Akmal M, Turkel SB, Ehresmann GR, Quismorio FP, Massry SG. Renal involvement in mixed connective tissue disease: a longitudinal clinicopathologic study. Semin Arthritis Rheum. 1986 Nov;16(2):135-45

55. Hornig J, Weinhage T, Schmidt LH, Buerke B, Schneider U, Pavenstädt H, et al. [Response of dermatomyositis with lung involvement to Janus kinase inhibitor treatment]. Z Rheumatol. 2018 Dec;77(10):952-7

56. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. Semin Arthritis Rheum. 2006 Jun;35(6):368-78

57. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard J-F. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. Arthritis Rheum. 2011 Nov;63(11):3439-47

58. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinović D, Tamas M-M, Pasalić K, Allanore Y, et al. "To be or not to be," ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. Semin Arthritis Rheum. 2012 Feb;41(4):589-98

59. Kurasawa K, Arai S, Namiki Y, Tanaka A, Takamura Y, Owada T, et al. Tofacitinib for refractory interstitial lung diseases in anti-melanoma differentiation-associated 5 gene antibody-positive dermatomyositis. Rheumatology (Oxford). 2018 Dec 1;57(12):2114-9

60. Chen Z, Wang X, Ye S. Tofacitinib in Amyopathic Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2019 Jul 18;381(3):291-3

61. Treatment and prognosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma) - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jul 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-interstitial-lung-disease-in-systemic-sclerosis-scleroderma?search=Treatment%20and%20prognosis%20of%20interstitial%20lung%20disease%20insystemic%20sclerosis%20(scleroderma)&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

62. Koo S-M, Uh S-T. Treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: the pulmonologist's point of view. Korean J Intern Med. 2017 Jul;32(4):600-10

63. Iqbal K, Kelly C. Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a perspective review. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2015 Dec;7(6):247-67

64. Lee JY, Jin S-M, Lee BJ, Chung DH, Jang B-G, Park HS, et al. Treatment response and long term follow-up results of nonspecific interstitial pneumonia. J Korean Med Sci. 2012 Jun;27(6):661-7

28

MANIFESTĂRILE PULMONARE ALE VASCULITELOR SISTEMICE

Cristina Pamfil, Simona Rednic

Vasculitele sistemice reprezintă un grup heterogen de boli care interesează vasele de toate calibrele vasculare. Vasculitele au fost reclasificate în 2012 la congresul internațional de consens Chapel Hill pentru nomenclatura vasculitelor (tabelul 28.1) [1]. Capitolul abordează manifestările pulmonare ale vasculitelor ANCA-pozitive, ale arteritei Takayasu și bolii Behçet, vasculitele cu cele mai frecvente manifestări respiratorii.

Manifestări pulmonare în vasculitele ANCA pozitive

Vasculitele ANCA pozitive (ANCA-associated vasculitis, AAV) sunt vasculite predominant de vase mici, acompaniate de regulă, dar nu obligatoriu, de anticorpi circulanți numiți anticorpi anticitoplasma neutrofilelor și includ: granulomatoza cu poliangeită (GPA, fosta granulomatoză Wegener), poliangeita microscopică (MPA), granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (EGPA sau Churg-Strauss) și vasculita ANCA pozitivă limitată la rinichi (RLV) [2]. Incidența AAV este rară, estimată la 10-20 de cazuri pe milion pe an [3,4].

Importanța anticorpilor ANCA în AAV

Prevalența anticorpilor ANCA este de > 85% în GPA și MPA și doar de 30-60% în EGPA [5,6]. Anti-

Tabel 28.1. Clasificarea vasculitelor sistemice conform congresului internațional de consens Chapel Hill pentru nomenclatura vasculitelor

Calibrul vascular	Vasculita
Vase mari	Arterita Takayasu Arterita gigantocelulară
Vase medii	Poliarterita nodoasă Boala Kawasaki
Vase mici	Granulomatoza cu poliangeită (GPA) Granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (EGPA) Poliangeita microscopică (MPA) Boala cu anticorpi antimembrană bazală glomerulară Vasculita crioglobulinemică Vasculita cu IgA Vasculita urticariană hipocomplementemică
Vase de calibru variabil	Boala Behçet Sindromul Cogan
Vasculita localizată la un singur organ	Vasculita cutanată de vase mici Arterita testiculară Vasculita cerebrală

corpii anticitoplasma neutrofilelor (ANCA) sunt anticorpi specifici pentru antigeni localizați în granulele citoplasmice ale neutrofilelor și lizozomilor monocitelor [7]. Există două autoantigene țintă majore, respectiv mieloperoxidaza (MPO), care determină apariția anticorpilor MPO-ANCA, cu fixare perinucleară (numiți și p-ANCA) și proteinaza 3 (PR3), care determină apariția anticorpilor PR3-ANCA cu pattern de fixare citoplasmatic difuz (numiți și c-ANCA) [7].

Anticorpilor ANCA li se atribuie un rol patogenetic direct în inducerea leziunilor tisulare, acest rol este susținut de multiple argumente clinice care includ: (1) asocierea titrurilor de anticorpi cu activitatea bolii, ceea ce îi face markeri predictivi ai reactivării vasculitei [8,9], (2) apariția vasculitei ANCA-pozitive induse medicamentos de substanțe care pot contamina cocaina ilicită (precum hidralazina, levamisolul sau propiltiouracilul) care are manifestări similare cu AAV și care dispare la întreruperea drogului [10] sau (3) prezența anticorpilor ANCA la 80-90% dintre pacienții cu AAV. Implicarea anticorpilor ANCA în patogeneza AAV este susținută și de studii in vitro și pe murine. Injectarea anticorpilor anti-MPO la șoareci induce vasculită ANCA pozitivă cu glomerulonefrită, generând astfel un model murinic de AAV [11]. In vitro, ANCA activează neutrofilele și monocitele ceea ce produce adeziune vasculară, inflamația vaselor mici cu inducerea formării NETs (neutrophil extracellular traps), cu activarea procesului autoimun și apoptoza celulelor endoteliale [12,13]. Necroza vaselor sangvine și infiltratul inflamator determină injurie tisulară locală și perpetuarea inflamației [14].

Din punct de vedere terapeutic, rituximabul și plasmafereza, ambele terapii care depletă limfocitele B și autoanticorpii circulanți, sunt extrem de eficiente în tratamentul AAV [15]. Mai mult, reactivări ale vasculitei apar excepțional în absența ANCA la pacienții care au intrat în remisiune după rituximab, iar pozitivarea și creșterea titrului ANCA la un pacient în remisiune după rituximab ar putea deveni criteriu major pentru reluarea terapiei [16,17].

PR3-ANCA (c-ANCA) sunt mai frecvent asociați cu GPA, în timp ce MPO-ANCA (p-ANCA) sunt mai frecvent asociați cu MPA. Un studiu de asociere la nivelul genomului a demonstrat faptul că vasculitele MPO-ANCA+ și PR3-ANCA+ sunt entități genetice distincte și că asocierile genetice sunt mai puternice pentru specificitatea autoanticorpilor decât pentru fenotipul clinic [18]. Mai mult, subtipurile ANCA se asociază cu forme diferite de boală ca severitate, afectare de organ, frecvență a recăderilor și mortalitate [9,19,20].

Din punctul de vedere al afectării pulmonare, PR3-ANCA se asociază mai frecvent cu leziunile granulomatoase, nodulare și cu afectarea căilor aeriene centrale, în timp ce MPO-ANCA se asociază mai frecvent cu afectarea interstițială pulmonară de tip UIP (usual interstitial pneumonia) și cu hemoragia alveolară [21].

Testarea anticorpilor se face atât prin imunofluorescență cât și prin ELISA, această secvență fiind recomandată în special la diagnostic. În evoluție, titrul ANCA poate fi util în monitorizarea activității bolii, respectiv creșterea importantă a titrului de anticorpi este asociată cu apariția unui puseu de vasculită [22].

Nomenclatură

Încadrarea corectă a pacienților cu vasculite AAV se face prin precizarea atât a fenotipului clinicopatologic cât și prin precizarea serotipului de anticorpi (PR3-ANCA, MPO-ANCA, sau ANCA negativi) [2]. Astăzi se acceptă faptul că subtipul de ANCA (PR3 sau MPO) oferă date clinice mai importante decât tipul de vasculită (GPA sau MPA) [23].

Histopatologia afectării pulmonare în AAV

Histopatologic, AAV se caracterizează prin inflamația necrotizantă, pauci-imună (depozite imune puține sau absente în imunofluorescență) a vaselor mici (capilare, arteriole, venule, artere mici) [24]. Procesul vasculitic acut se caracterizează prin inflamație neutrofilică și necroză [25]. Necroza vasului de sânge permite constituenților plasmatici, inclusiv factorilor coagulării, să ajungă în țesutul perivascular sau în spațiile adiacente, ca de exemplu în spațiul aerian adiacent capilarelor alveolare [26]. În țesuturile perivasculare factorii coagulării întâlnesc substanțe trombogenice, precum factorul tisular, și formează abundent fibrină (necroză fibrinoidă). Leziunile necrotizante acute sunt urmate în zile sau în săptămâni de un proces cronic, caracterizat prin predominanța limfocitelor T, monocitelor și

macrofagelor [27]. La pacienții cu boală activă leziunile acute coexistă cu cele cronice.

La nivelul plămânilor, infiltrarea neutrofilică de la nivelul septelor alveolare (capilarita alveolară) poate produce necroză importantă, leucocitoclazie și distrugerea peretelui capilar cu revărsarea sângelui în alveolă și în interstițiu [28]. Expresia clinică a capilaritei alveolare este hemoragia alveolară, o complicație amenințătoare de viață a AAV [28].

Patogeneza leziunilor granulomatoase nu este pe deplin înțeleasă. Se consideră că neutrofilele recrutate în mucoasa respiratorie ca răspuns la un posibil stimul infecțios (sau un alt stimul inflamator, de exemplu praful de siliciu) sau la prezența ANCA din interstițiu sunt activate și eliberează radicali liberi de oxigen și enzime care determină necroză locală cu formare abundentă de fibrină [26,29]. Leziunea granulomatoasă acută incipientă se constituie în zile sau în săptămâni într-un granulom cu centru necrotic, mărginit de macrofage epitelioide și un infiltrat inflamator constituit din celule dendritice, limfocite T și B, eozinofile și plasmocite [30,31]. La câteva săptămâni de la injuria inițială detritusul necrotic și infiltratul inflamator sunt înlocuite de depozite de colagen, țesut fibros și foliculi limfoizi organizați [32].

Fibroza pulmonară în AAV apare secundar leziunilor de hemoragie alveolară (posibil adesea și infraclinice); în etiologia fibrozei sunt însă incriminați și anticorpii MPO-ANCA [33]. Pneumopatia interstițială este puternic asociată cu prezența anticorpilor MPO-ANCA, care prin activarea mieloperoxidazei determină proliferarea fibroblaștilor [34]. Mai mult, eliberarea de enzime proteolitice de către neutrofilele activate de ANCA și ischemia pulmonară locală cronică contribuie suplimentar la fibroza interstițială pulmonară [35]. O altă teorie patogenetică incriminează fumatul care ar determina un proces inflamator cronic cu distrugerea neutrofilelor și dezvoltarea secundară a MPO-ANCA [36].

Manifestările clinice ale AAV

Vasculitele AAV pot afecta vasele de sânge din orice țesut, ceea ce duce la manifestări clinice foarte variabile. Leziunea caracteristică histopatologică în MPA este vasculita necrotizantă, în timp ce inflamația granulomatoasă lipsește [24]. În GPA inflamația granulomatoasă care interesează în special tractul respirator se asociază cu vasculita necrotizantă de vase mici [24]. EGPA, sau vasculita Churg-Strauss, este o vasculită necrotizantă eozinofilică care se însoțește de o reacție granulomatoasă ce interesează predominant vasele mici [24]. EGPA se distinge prin asocierea cu astmul cu debut la adult și prin eozinofilia tisulară și periferică și se asociază în aproximativ 50% din cazuri cu MPO-ANCA (tabelul 28.2) [27].

Afectarea traheobronșică

Afectarea traheobronșică apare cel mai frecvent în GPA, fiind raportată la 10-23% dintre pacienți [38,39]. Interesarea căilor aeriene în AAV este foarte probabil subestimată ca frecvență, iar majoritatea leziunilor rămân nedetectate, întrucât simptomatologia întârzie până la apariția stenozelor semnificative.

Tabel 28.2. Criteriile provizorii ACR/EULAR 2017 de clasificare a granulomatozei cu poliangeită [37]

	Criteriu	Scor
1	Rinoree sangvinolentă, ulcere nazale, cruste, congestie, obstrucție nazală sau perforație/ defect de sept	+3
2	Afectarea cartilajului (inflamația cartilajului nazal sau urechilor, răgușeală sau stridor, afectare endobronșică)	+2
3	Scăderea sau pierderea auzului	+1
4	Glomerulonefrită pauci-imună	+1
5	c-ANCA sau PR3-ANCA	+5
6	p-ANCA sau MPO-ANCA	-1
7	Eozinofilie ≥ 1(x109/L)	-4
8	Granuloane, inflamație granulomatoasă extravasculară sau celule gigante la biopsie	+2
9	Imagistic pulmonar: noduli, mase pulmonare sau cavitare	+2
10	Imagistic ORL: inflamație, consolidare sau colecție lichidiană la nivelul sinusurilor nazale/ paranazale	+1
	Pentru clasificare – scorul trebuie să fie ≥ 5	Scor total

Din punct de vedere histopatologic, interesarea traheobronșică are cel mai probabil ca substrat inflamația granulomatoasă, însă biopsiile se efectuează excepțional și astfel evidențele sunt puține [40]. Un alt argument în favoarea inflamației granulomatoase îl constituie predominanța anticorpilor PR3-ANCA, dar pot fi și pacienți cu MPO-ANCA sau cu anticorpi negativi.

Inflamația căilor aeriene superioare poate surveni la orice nivel, de la trahee și până la căile aeriene subsegmentale, însă regiunea subglotică este cea mai frecvent interesată. Local mucoasa este eritematoasă, edematoasă, friabilă sau cu ulcerații, aspect numit „pavaj cu piatră" (*cobble-stoning*) [38]. Inflamația este tipic circumferențială și este detectabilă la CT dacă este transmurală. Inflamația evoluează cu stenoze focale sau segmentale, elongate, și în unele cazuri, determină apariția atelectaziei lobare sau segmentale [41]. Dacă inflamația interesează și cartilajul căilor aeriene, atunci apare traheo- sau bronhomalacia cu colaps expirator dinamic, ce poate constitui o situație amenințătoare de viață, cu necesar de traheotomie [42].

Inflamația subglotică evoluează cu stenoză subglotică, dar dacă îngustarea diametrului subglotic nu depășește 75%, pacienții sunt de regulă asimptomatici [39]. Un studiu efectuat pe 962 de pacienți cu GPA a raportat o frecvență de 10% a stenozelor subglotice, pacienții erau mai frecvent femei, asociau afectare sinonazală severă, distructivă cu „nas în șa" și prezentau mai rar afectare renală. Există însă cazuri de stricturi severe la nivelul laringelui, de peste 80% din lumen, care constituie situații amenințătoare de viață (fig. 28.1).

Clinic pacienții pot prezenta stridor, disfonie, wheezing sau dispnee, și mai rar tuse sau hemoptizie [39,43]. Apariția acută a unui stridor la un pacient cu GPA este o urgență pentru care se recomandă evaluarea promptă exploratorie a inflamației subglotice.

Important, inflamația căilor aeriene superioare poate surveni izolat, în absența manifestărilor sistemice, în astfel de cazuri doar testul ANCA poate ghida diagnosticul. Diagnosticul diferențial al afectării traheobronșice poate fi dificil la pacienții care nu au alte manifestări tipice pentru AAV; în funcție de manifestările sistemice pot intra în discuție policondrita recidivantă, boala inflamatorie intestinală, sindromul hiperIgG4 sau sarcoidoza, după excluderea unor cauze infecțioase (în special fungi) [44-46].

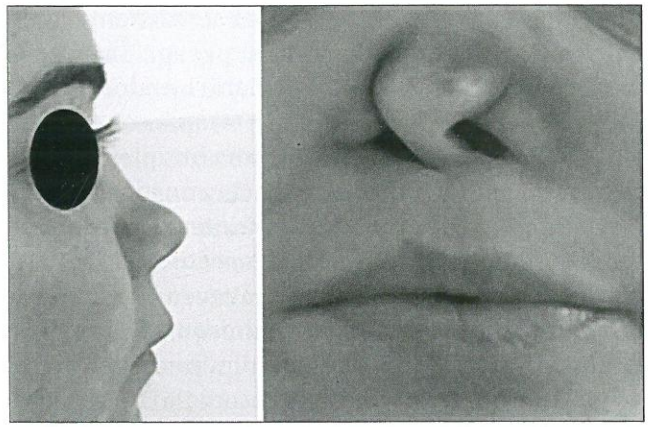


Fig.28.1. Astecte de „nas în șa" în granulomatoza cu poliangeită

Interesarea căilor aeriene superioare poate fi explorată prin probe funcționale respiratorii care evidențiază un pattern obstructiv. Bronhoscopia flexibilă evidențiază și localizează leziunile inflamatorii la nivelul arborelui traheobronșic, permite prelevarea de biopsii și secreții pentru culturi și are rol decisiv în decizia terapeutică și ulterior în monitorizarea terapiei [47]. Computer tomografia (CT) evidențiază inflamația traheobronșică transmurală și permite reconstrucția tridimensională a căilor aeriene. Reconstrucția căilor aeriene este importantă în stabilirea indicației de dilatare/stentare a căilor aeriene și în evaluarea postintervențională, în special la nivelul căilor aeriene distale [48]. Explorarea CT expiratorie dinamică permite evaluarea stenozei și colapsului traheei superioare și inferioare și este utilă în evaluarea traheobronhomalaciei [49]. IRM de căi aeriene superioare permite vizualizarea îngroșării țesutului traheobronșic submucos și evidențiază îngustarea lumenului, dar imaginile sunt nespecifice și tehnica este mai puțin utilizată [50].

Tratamentul afectării traheobronșice constituie adesea o provocare. Inflamația traheobronșică este mai refractară decât manifestările sistemice la tratamentul imunosupresor [42]. Local obstrucția poate fi rezultatul cicatrizării și nu expresia unei inflamații

persistente, ceea ce poate explica și rezistența unor cazuri la tratamentul imunosupresor. În aceste situații, intervenția locală (dilatări endoscopice, injecții locale cu glucocorticoizi, terapie conservativă cu laser sau stent) sau aplicarea terapiei CPAP la pacienții cu traheobronhomalacie constituie cheia terapeutică [47]. Recăderile după intervențiile endoscopice sunt foarte frecvente, respectiv 49% la 1 an, 70% la 2 ani și 80% la 5 ani [47]. Prevenirea eșecului terapeutic a fost asociată cu prednison ≥ 30 mg/zi la momentul intervenției; pentru diminuarea dozelor de glucocorticoid sistemic se recomandă utilizarea glucocorticoizilor inhalatori în doză mare [42,47].

Frecvent pacienții cu afectare traheobrobronșică dezvoltă infecții locale persistente, în special cu *Staphylococcus aureus* și *Pseudomonas aeruginosa*. Agenții infecțioși pot funcționa local ca *„driveri antigenici"* și întreține inflamația autoimună în absența unui tratament antibiotic adecvat [42]. În acest sens, prelevarea bronhoscopică a secrețiilor din căile aeriene este fundamentală în alegerea antibioticului corect.

Afectarea granulomatoasă a plămânului

Inflamația necrotizantă extravasculară granulomatoasă constituie leziunea patognomonică din GPA, care o diferențiază de EGPA și MPA. Afectarea pulmonară în GPA apare la până la 70% dintre pacienți, poate fi prezentă încă de la diagnostic sau poate apărea pe parcurs [51]. Histopatologic apare „necroza geografică", caracterizată prin microabcese neutrofilice, necroză fibrinoidă, histiocite în palisade și celule gigante care formează împreună o structură granulomatoasă [52]. Aceste arii de necroză geografică apar bazofilice și sunt denumite „necroze albastre" [53]. Alături de inflamația granulomatoasă se descriu și vasculită focală, tromboze, sau obliterarea fibroasă a lumenului vascular (fig. 28.2).

Macroscopic apar nodulii pulmonari, solitari sau multipli. Dimensiunile nodulilor variază de la câțiva milimetri la peste 10 cm; distribuția lor este aleatoare, fără o preferință pentru lobii superiori sau inferiori, însă sunt mai frecvent descriși peribronhovascular, subpleural și angiocentric, decât centrolobular [54,55]. Până la 50% dintre noduli cavitează central, secundar necrozei, în special dacă

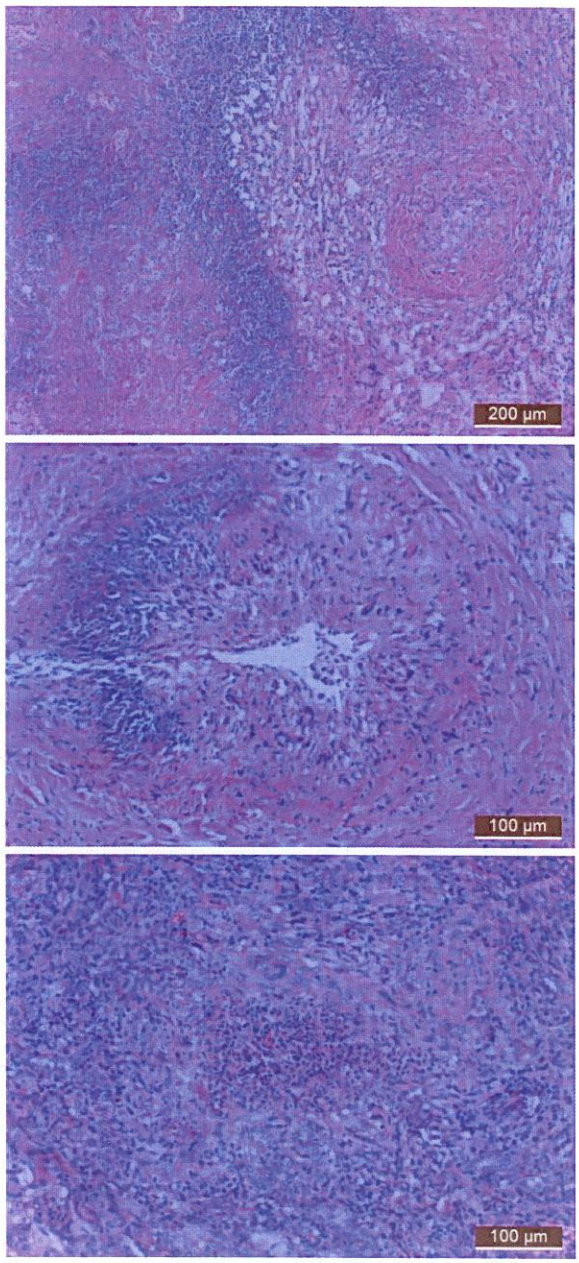


Fig.28.2. Aspecte histolopatologice în granulomatoza cu poliangeită. ***a)*** În stânga imaginii se observă o arie de necroză fibrinoidă marginită de un infiltrat inflamator mixt (neutrofile, dar și macrofage epitelioide și o celulă gigantă multinucleată de tip Langhans – în partea inferioară a imaginii). Adiacent (în dreapta imaginii) se observă o arteriolă cu necroză fibrinoidă a peretelui (colorație hematoxilină-eozină 100x); ***b)*** Arteră de calibru mic cu un infiltrat inflamator mixt transmural (colorație hematoxilină-eozină 200x); ***c)*** „Microabces granulomatos" (în centrul imaginii) cu numeroase neutrofile și detritusuri celulare mărginite de câteva macrofage epitelioide alături de o celulă gigantă multinucleată de tip Langhans (în partea superioară a granulomului), colorație hematoxilină-eozină 200x

diametrul lor depășește 2 cm [51]. Anumite caracteristici CT ale nodulilor pulmonari din GPA sunt utile în diferențierea de ale patologii (tabelul 28.3).

În GPA, în afară de noduli și mase pulmonare pot apărea uneori infiltrate pulmonare nespecifice care nu pot fi diferențiate imagistic de pneumonie [56]. Fibroza nu este o manifestare asociată caracteristic cu GPA, ea apare mai frecvent în vasculita MPO-ANCA [51]; afectarea interstițială este detaliată mai jos.

Clinic afectarea pulmonară granulomatoasă se manifestă heterogen – pacienții pot fi asimptomatici sau pot prezenta tuse seacă, persistentă, dispnee, durere toracică prin iritarea pleurei sau chiar hemoptizie [57]. Astfel, chiar și în absența simptomelor un pacient nou diagnosticat cu GPA trebuie explorat imagistic (radiografie, CT) pentru a identifica precoce afectarea pulmonară.

Diagnosticul diferențial al leziunilor pulmonare se impune la diagnostic, dar poate deveni o provocare și pe parcursul bolii, când infecțiile complică evoluția pacienților; mai mult GPA se asociază cu un risc crescut de malignitate [58,59]. Astfel intră în discuție infecții (în special cele fungice, precum histoplasmoza, coccidiodomicoza, blastomicoza sau nocardioza), neoplazia (pulmonară, metastatică sau limfoproliferativă, în special granulomatoza limfomatoidă). În acest sens bronhoscopia este instrumentală în obținerea biopsiilor și a culturilor, valoarea diagnostică a biopsiilor transbronșice este însă de aproximativ 25-50% [60,61]. Dacă leziunile sunt periferice, se preferă biopsia ghidată CT sau biopsia prin toracoscopie video-asistată.

Evoluția naturală a nodulilor în absența tratamentului este de creștere și de cavitare, cu distrugerea ireversibilă a parenchimului și a funcției pulmonare sau chiar cu eroziuni fatale ale vaselor pulmonare. Sub tratament precoce, nodulii și masele pulmonare pot dispărea complet sau pot evolua cicatricial (fig. 28.3)[62].

Investigații suplimentare se impun în două situații particulare: (1) noduli a căror evoluție nu se corelează cu activitatea clinică și imunologică – situație în care trebuie efectuată biopsie dat fiind riscul crescut de malignitate din GPA [58,59] și (2) prezența de nivele hidroaerice la nivelul nodulului cavitar care sunt un semn de suprainfecție care necesită terapie adecvată. Vasculitele AAV sunt asociate per se cu un risc mai mare de infecții, risc accentuat suplimentar de imunosupresia prelungită. Leziunile cavitare pot fi colonizate de fungi, în special de *Aspergillus Fumigatus*, care poate determina inflamația reactivă a peretelui cavitar și hemoptizie secundară [42]. Astfel de situații impun adesea rezecția chirurgicală a nodulului.

Tabel 28.3. Diagnosticul diferențial al nodulilor și maselor pulmonare din granulomatoza cu poliangeită [după 51 adaptat]

Patologie	Număr	Dimensiune	Distribuție	Cavitare	Alte modificări
GPA	Multipli	mm până la câțiva cm	Bilateral dar aleatoriu – bronhovascular, subpleural, angiocentric	Frecvent	Semne CT (halo și atoll), cicatrici liniare
Metastaze	Multipli	Variabilă	Bilateral și aleatoriu	Rar	limfadenopatie
Infecții	Variabil	Tipic < 10mm	Periferic (ex. emboli septici) sau miliar (ex TB, fungi)	Rar	Opacități ("tree-in-bud"), condensare, limfadenopatie reactivă
Sarcoidoză	Multipli	2-10 mm	Perilimfatic	Rar	Dezorganizarea arhitecturii, adenopatie hilară simetrică
Poliartrită reumatoidă	Solitari sau multipli	5-7 mm	Periferic	Rar	Noduli pulmonari care cresc și descresc Noduli subcutanați

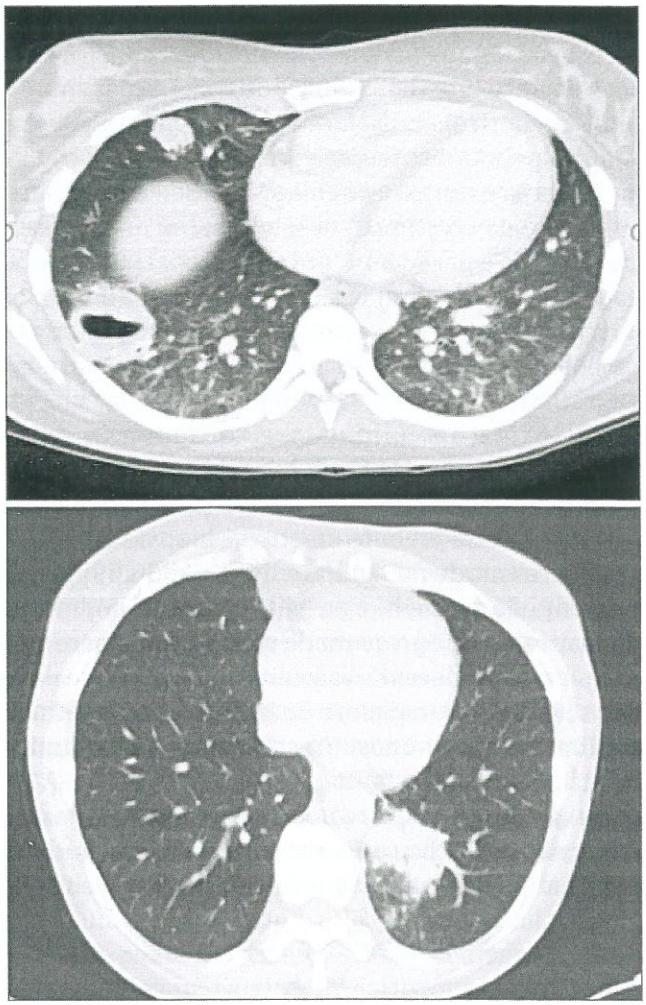


Fig.28.3. Noduli pulmonari în granulomatoza cu poliangeită

Tratamentul imunosupresor se face conform recomandărilor EULAR 2016 pentru managementul vasculitelor ANCA pozitive [63]. Alegerea imunosupresiei se face în funcție de severitate și de prezența afectării sistemice asociate și constă în glucocorticoizi asociați cu medicație imunosupresoare (ex. metotrexat, rituximab sau ciclofosfamidă). Recăderile pulmonare pot fi frecvente și severe, situație în care tratamentul de întreținere cu rituximab este de preferat [64,65]. Important, profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis* este recomandată la toți pacienții care urmează tratament imunosupresor (inclusiv cu metotrexat), mai mult se speculează că tratamentul cu trimetorpim/sulfametazol previne recăderile prin prevenirea infecțiilor (tabelul 28.4) [28,63].

Afectarea interstițială pulmonară în AAV

Afectarea interstițială în AAV se asociază cu prezența MPO-ANCA și a vasculitei MPA și apare mult mai rar în asociere cu PR3-ANCA [66]. Pacienții cu MPA și afectare interstițială comparativ cu pacienții cu MPA fără afectare interstițială au o vârstă de debut similară cu cea din fibroza pulmonară idiopatică (resp. 66 vs. 55 de ani) și o mortalitate mai mare [67,68].

Au fost avansate câteva teorii patogenetice cu privire la apariția afectării interstițiale: fibroza interstițială apare secundar capilaritei pulmonare și hemoragiei alveolare care declanșează un proces reparatoriu exagerat local [69], anticorpii MPO-ANCA activează mieloperoxidaza care produce injurie locală și activează neutrofilele care eliberează enzime proteolitice, NETs și induc netoză; NETs activează fibroblastele pulmonare care se diferențiază în miofibroblaste [70,71].

Imagistic și histopatologic, afectarea interstițială are caracteristici de NSIP sau de UIP [42]. Formele de NSIP răspund bine la imunosupresie, în timp ce formele cu UIP sunt refractare. Există o categorie importantă de pacienți inclusă în studiile AAV, la care anticorpii MPO-ANCA apar după apariția afectării pulmonare [72]. Unii dintre aceștia, au pattern de UIP și nu dezvoltă niciodată manifestări vasculitice sistemice de MPA – în aceste cazuri se poate vorbi de fibroză pulmonară idiopatică (FPI) cu elemente

Tabel 28.4. Afectarea pulmonară în vasculitele ANCA pozitive

Tipul de afectare pulmonară	Tipul predominant de vasculită ANCA pozitivă	Tipul predominant de anticorpi
Afectarea traheobronșică	GPA	PR3-ANCA
Afectarea granulomatoasă a plămânului	GPA	PR3-ANCA
Hemoragia alveolară difuză	MPA	MPO-ANCA
Afectarea interstițială	MPA	MPO-ANCA

de autoimunitate, la care anticorpii MPO-ANCA să fie induși de FPI sau să apară secundar ischemiei parenchimatoase cronice [73]. Tratamentul în aceste forme constă în antifibrotice și nu în imunosupresoare, se recomandă însă o supraveghere clinică vigilentă pentru apariția manifestărilor vasculitice, în special a afectării renale, cu screening lunar pentru microhematurie prin sumar de urină [42].

Din punct de vedere terapeutic, nu există un consens al experților pentru un algoritm de tratament. Alegerea medicației se face în funcție de manifestările vasculitice asociate, de patternul de pneumopatie interstițială și de progresia afectării interstițiale. Pneumologii de la Mayo Clinic au propus recent o abordare empirică a tratamentului afectării interstițiale la pacienții cu MPO-ANCA (tabelul 28.5) [62]. Prin această abordare, pacienții care îndeplinesc criteriile de MPA primesc tratament cu glucocorticoizi și ciclofosfamidă sau rituximab conform recomandărilor EULAR în vigoare, în timp ce pacienții cu NSIP primesc tratament imunosupresor chiar dacă nu prezintă manifestări vasculitice extrapulmonare [63,74]. La pacienții cu UIP și MPO-ANCA imunosupresia nu a demonstrat niciun beneficiu terapeutic, astfel tratamentul se face cu antifibrotice, conform recomandărilor pentru FPI. Studii recente au demonstrat utilitatea nintendanibului și pirfenidonei și în afectarea interstițială din colagenoze, în prezent există un trial clinic în desfășurare care investighează eficiența tratamentului cu pirfenidonă la pacienții cu pneumopatie interstițială și MPO-ANCA (PIRFENIVAS, NCT03385668) (tabelul 28.5).

Capilarita pulmonară și hemoragia alveolară difuză

Vasculitele ANCA pozitive (GPA și MPA) sunt cauzele cele mai frecvente de hemoragie alveolară difuză (diffuse alveolar hemorrhage, DAH); DAH apare în evoluția bolii la până la 25% dintre pacienții cu GPA și MPA [75]. În EGPA, DAH apare excepțional, atunci când EGPA este asociată cu prezența anticorpilor MPO-ANCA [76].

DAH poate fi o manifestare de debut a AAV sau în evoluție, în perioadele de acutizare ale vasculitelor. Manifestările clinice sunt nespecifice; triada dispnee, tuse și scădere a hematocritului trebuie să ridice suspiciunea de DAH. O manifestare înalt sugestivă pentru DAH este hemoptizia, însă aceasta apare doar la o treime dintre pacienți [42].

Histopatologic DAH se caracterizează prin injurie pulmonară acută cu formare de membrane hialine și

Tabel 28.5. Tratamentul afectării interstițiale la pacienții cu MPO-ANCA [42,62,63]

Pattern interstițial	Markeri de inflamație, hemoragie alveolară	Semne de vasculită extrapulmonară	Management
UIP	Nu	Nu	Se tratează ca o fibroză pulmonară idiopatică Observație clinică cu monitorizarea pentru apariția hematuriei
UIP	Da	Nu	Tratamentul MPA cu imunosupresie conform EULAR Se ia în considerare tratamentul antifibrotic Observație clinică cu monitorizarea pentru apariția hematuriei
UIP	Da	Da	Tratamentul MPA cu imunosupresie conform EULAR Se ia în considerare tratamentul antifibrotic
NSIP	Nu	Nu	GC+MMF/AZA
NSIP	Da	Nu	GC+MMF/AZA
NSIP	Da	Da	Tratamentul MPA cu imunosupresie conform EULAR

Abrevieri: UIP, usual interstitial pneumonia; NSIP non-specific interstitial pneumonia; MPA, poliangeită microscopică; GC, glucocorticoizi; MMF, micofenolat mofetil; AZA, azatioprină

hemoragie alveolară cu hemosideroză. Dovada unei hemoragii alveolare recente este prezența macrofagelor încărcate cu hemosiderină, care apar după 2 zile de la debutul hemoragiei și persistă câteva săptămâni. Prezența hematiilor în lichidul alveolar nu reflectă întotdeauna DAH, ci poate fi rezultatul traumei procedurale. Alte semne de DAH cuprind depozitele de fibrină, hiperplazia pneumocitelor tip II, pneumonita în organizare sau inflamația acută, însă toate aceste elemente sunt nespecifice [53]. Important, un LBA negativ nu exclude DAH, ci poate fi consecința opririi hemoragiei la momentul examinării.

Orice suspiciune de DAH trebuie investigată prompt prin bronhoscopie și lavaj bronhoalveolar (LBA), care oferă și oportunitatea prelevării de lichid pentru examenele microbiologice. Prezența încărcării cu fier a cel puțin 20% dintre macrofagele alveolare stabilește diagnosticul bronhoscopic de DAH [77]. La efectuarea LBA, se ia în considerare faptul că LBA poate agrava starea clinică a pacientului care poate necesita intubare sau ventilație mecanică.

Explorarea unui pacient cu suspiciune de DAH se face și imagistic. Modificările patologice imagistice depind de caracterul acut sau cronic al hemoragiei. În DAH acută, incipientă, radiografia pulmonară poate fi normală la 20-50% dintre pacienți; CT evidențiază opacități bilaterale în sticlă mată dispuse central și bazal, fără îngroșare septală interlobulară semnificativă. În faza subacută, la 48 de ore, apare îngroșarea semnificativă a interstițiului interlobular și intralobular; când îngroșarea septelor coexistă cu opacitățile în sticlă mată, denumirea aspectului este de „crazy-paving" [78]. După oprire DAH, rezoluția completă a modificărilor pe CT apare la aproximativ două săptămâni; în cazul în care DAH este cronică sau recurentă, apare în timp fibroză pulmonară secundară [78].

DAH reprezintă o manifestare severă a GPA și MPA cu o mortalitate de 10-25% [79,80]. Diagnosticul și tratamentul prompt sunt vitale în prevenirea decesului. Predictorii la debut ai unui prognostic infaust cu insuficiență respiratorie sunt severitatea hipoxemiei la prezentare (SpO_2/FiO_2< 450, OR=74, 95% CI 9-180), peste 30% de neutrofile în lavajul bronhoalveolar (OR=6.4, 95% CI 1.6-34) și valori mari ale proteinei C reactive (> 25mg/dL, OR=7.4, 95% CI 1.7-48) [79].

Tratamentul DAH în GPA și MPA se face conform recomandărilor EULAR și constă în metilprednisolon intravenos 1g/zi timp de 1-3 zile în asociere cu ciclofosfamidă sau rituximab [63,81]. Acestei terapii standard se poate asocia plasmafereza, însă fără a avea un beneficiu semnificativ demonstrat conform unor studii recente [82,83]. Cazurile severe de DAH pot benefica în centre specializate de oxigenarea cu membrane extracorporale, care poate reprezenta un mijloc eficient de susține a vieții până la intrarea în acțiune a tratamentului imunosupresor [84,85].

Afectarea pulmonară în granulomatoza eozinofilică cu poliangeită

Sindromul Churg-Strauss (EGPA) este o vasculită sistemică necrotizantă de vase mici și medii care este asociată cu astm sever și eozinofilie tisulară și periferică. EGPA traversează clinic trei faze: o fază prodromală cu afectare rinosinusală și astm, o fază eozinofilică, cu creșterea eozinofilelor în sânge și infiltrare tisulară și o fază vasculitică, cu manifestările tipice de organ; aceste faze nu sunt întotdeauna distincte temporal. Astmul bronșic poate preceda debutul vasculitei cu mai mulți ani. Afectarea pulmonară în EGPA constă în astm bronșic (90-100%), infiltrate pulmonare (30-40%), pleurezie (10-20%) și hemoragie alveolară (4-8%) (fig. 28.4) [76,86].

Histopatologic se descriu bronșită astmatică, anomalii ale căilor aeriene, pneumonie eozinofilică, inflamație granulomatoasă extravasculară, vasculită necrotizantă de vase mici-medii; rar apare hemoragie alveolară cu capilarită eozinofilică [53,87].

Imagistic la CT se descriu arii de consolidare periferice și opacități alveolare bilaterale, care reprezintă infiltrate eozinofilice. Aceste opacități au caracter tranzitoriu și pot preceda manifestările sistemice de vasculită. Alte elemente imagistice CT sunt nodulii centrolobulari, îngroșările pereților bronșiilor și îngroșările pereților vasculari. Noduli pulmonari sau opacități reticulonodulare apar rar [87,88].

Clinic, interesarea respiratorie în EGPA se manifestă în funcție de tipul de manifestare pulmonară prin cu tuse, dispnee, wheezing, durere toracică sau hemoptizie [87].

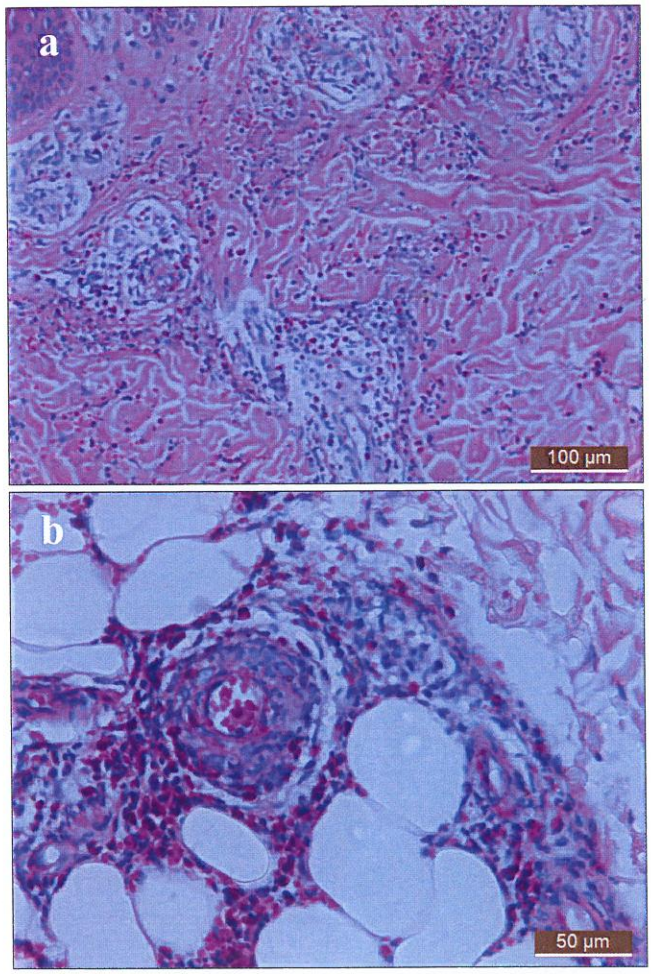


Fig.28.4. Granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (Churg-Strauss). ***a)*** Infiltrat inflamator predominant eozinofilic, preponderent în jurul vaselor mici din derm și hemoragie interstițială (colorație hematoxilină-eozină 200x); ***b)*** Infiltrat inflamator eozinofilic în jurul unei arteriole din hipoderm (colorație hematoxilină-eozină 400x)

Tratamentul în EGPA este extrapolat din studiile efectuate pe GPA și MPA - EGPA fiind aproape întotdeauna exclusă din studiile clinice, datorită diferențelor clinice și histologice ale vasculitei. Afectarea pulmonară este tratată tipic cu glucocorticoizi, adesea în asociere și ciclofosfamidă sub care opacitățile pulmonare remit [74]. O alternativă la ciclofosfamidă este rituximabul, a cărui eficacitate este susținută de o metaanaliză efectuată pe seriile de cazuri raportate până în 2017 [89,90]. Recent inhibitorii de IL-5 au demonstrat o contribuție semnificativă în tratamentul EGPA; interleukina 5 este citokină importantă în EGPA, care modulează proliferarea și maturarea eozinofilelor [91,92]. Într-un trial dublu-orb randomizat placebo controlat mepolizumabul a fost eficient în tratamentul afectării pulmonare, permițând reducerea dozelor de glucocorticoizi [93]. Similar, benralizumabul, într-un studiu pilot prospectiv în EGPA, a facilitat reducerea dozelor de glucocorticoid oral și a redus semnificativ exacerbările [94]. În practica clinică, contribuția inhibitorilor de IL-5 în tratamentul EGPA este fundamentală la pacienții cu forme severe de astm, la care imunosupresia este puțin eficientă (fig. 28.5) [95].

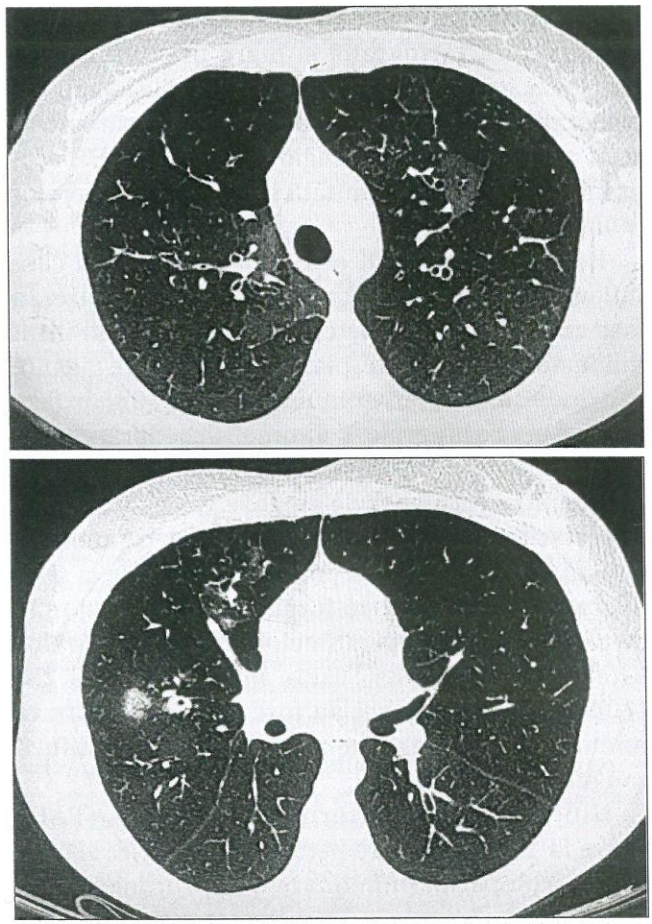


Fig.28.5. Afectarea pulmonară în granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (Churg-Strauss)

Manifestări pulmonare în alte vasculite sistemice

Arterita Takayasu

Arterita Takayasu (TAK) este o vasculită predominant de vase mari care interesează aorta și ramurile sale și care afectează persoanele < 50 de ani, cu o prevalență estimată la 4.7 de cazuri la milionul de locuitori în Regatul Unit și de 40 de cazuri la milionul de locuitori în Japonia [96,97]. Manifestările clinice corespund apariției stenozelor la nivelul aortei și ramurilor sale, vasculita fiind numită și „boala fără puls" datorită dispariției pulsului la artera radială secundar stenozelor de subclavie.

Frecvența afectării arterei pulmonare este estimată la 17-80%, procentele variază geografic și în funcție de metoda imagistică folosită; respectiv frecvența afectării este redusă în studiile de screening prin arteriografie și mare în studiile care utilizează scintigrafia [98–100]. Tehnicile imagistice preferate pentru diagnosticul și monitorizarea TAK sunt angiografia RM și angiografia CT și PET, ecografia având valoare limitată în evaluarea arterelor pulmonare [101,102].

Histopatologic TAK este o panarterită, în care inflamația interesează toate tunicile vasculare. În faza acută în peretele arterial se descrie un infiltrat inflamator cu limfocite, plasmocite și celule gigante care induc modificări granulomatoase [103]. În faza cronică apare hiperplazia intimei, degenerarea mediei și fibroza adventiției care determină îngroșarea peretelui cu formarea de stenoze vasculare [103]. Panarterita poate evolua însă nu doar cu stenoză, situată patognomonic la emergența vaselor, ci și cu dilatații vasculare difuze, formare de anevrisme sau de trombi la suprafața intimei; frecvența stenozelor este apreciată la 93%, iar a anevrismelor la 7% [104,105]. Excepțional au fost descrise infiltrate nodulare pulmonare, hemoragie alveolară difuză sau pleurezie [106,107].

Hipertensiunea arterială pulmonară (PAH) apare la 12-13% dintre persoanele cu TAK, secundar vasculopatiei pulmonare sau prin mecanism tromboembolic cronic. Rezultatele evaluării unei serii de pacienți cu PAH în Takayasu au evidențiat o interesare predominantă a arterelor pulmonare drepte și predominața ocluziei vasculare, comparativ cu pacienții cu TAK fără PAH [108]. Important, PAH din TAK au demonstrat un răspuns bun la medicația vasodilatatoare [108].

Tratamentul TAK se face conform recomandărilor EULAR 2018 în vigoare și constă în glucocorticoizi în doză mare 40-60mg/zi în asociere cu un imunosupresor (ex. metotrexat, micofenolat mofetil, leflunomid, ciclofosfamidă), în cazurile refractare se poate opta pentru un inhibitor de TNFα sau tocilizumab (fig. 28.6) [109].

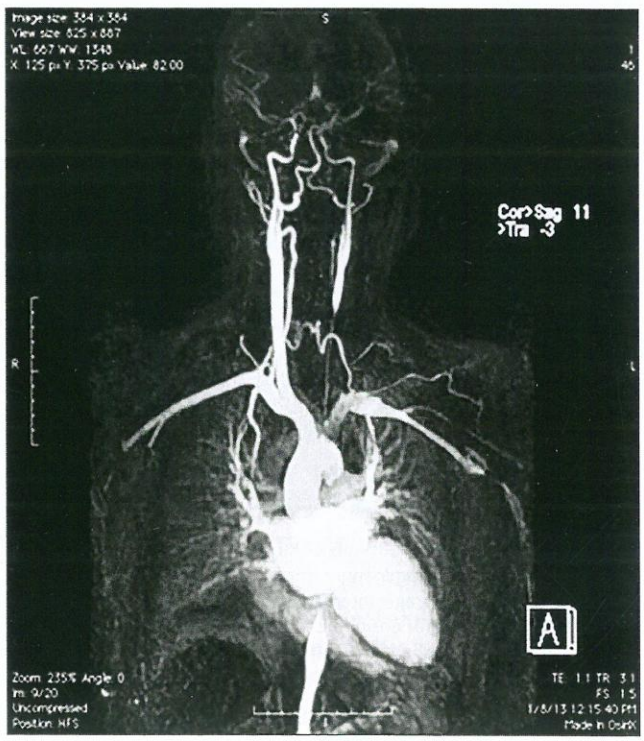


Fig.28.6. Angiografie RMN – artera subclavie stângă cu stenoză completă, artera carotidă comună stângă cu stenoză semnificativă 75%; artera carotidă dreaptă cu stenoză importantă; stenoză de arteră vertebrală stângă 60%

Boala Behçet

Boala Behçet este o boală inflamatorie multisistemică care poate interesa majoritatea organelor și sistemelor. Epidemiologia bolii Behçet este foarte variabilă, majoritatea cazurilor fiind distribuite pe teritoriul Drumului Mătăsii; astfel în Asia de Est și ba-

zinul Mediteranei incidența este de de 1-10/100 000 de locuitori, în timp în Regatul Unit și America de Nord nu depășește 1-2/1 000 000 [110].

Manifestarea clinică patognomonică este aftoza, ulcerațiile orale fiind prezente la 95%, iar cele genitale la 60-90% dintre pacienți. Alte manifestări includ pseudofoliculita (numită și pustuloza Behçet), eritemul nodos (40-90%) și uveita (45-90%) [111,112]. Important, boala Behçet prezintă și manifestări vasculare, fiind o vasculită sistemică, atât arterială și venoasă, care poate interesa vase de orice calibru vascular [113].

Afectarea pulmonară apare la 10% din cazuri. Afectarea arterei pulmonare apare în cadrul vasculitei și evoluează cu ocluzie sau formare de anevrisme. Boala Behçet constituie cauza cea mai frecventă de anevrisme de arteră pulmonară; anevrismele sunt cauzate de inflamația vasa vasorum a tunicii medii care determină distrugerea fibrelor elastice și dilatarea lumenului [114,115]. Anevrismele sunt fusiforme sau saculare, în general multiple și distribuite bilateral, în special la nivelul arterelor pulmonare principale și arterelor lobilor inferiori; în evoluție anevrismele se trombozează parțial sau complet, sau se pot rupe [116,117]. Afectarea arterelor pulmonare apare cel mai frecvent în formele de Behçet vascular, în care pacienții prezintă și alte sedii de afectare vasculară, de exemplu tromboză venoasă profundă a membrelor inferioare [118].

Clinic pacienții prezintă hemoptizie, tuse, dispnee, durere toracică sau sunt asimptomatici [119]. Imagistic CT se descriu noduli și arii de consolidare dispuse periferic și subpleural, precum și cavități secundare hemoragiilor sau infarctelor pulmonare. Nodulii sunt întâlniți mai frecvent în fazele acute, în timp ce cavitățile apar în evoluție. Alte elemente imagistice descrise includ bronșiectazii, atelectazie, fibroză sau emfizem – ultimele două fiind consecința remanierii locale [114,120].

Tratamentul în Behçet-ul vascular cu afectare arterială constă în imunosupresie agresivă, respectiv metilprednisolon intravenos urmat de prednison oral 1 mg/kg/zi în asociere cu ciclofosfamidă și tratament de întreținere cu azatioprină. În cazurile refractare se recomandă agenți anti-TNFα (tabelul 28.6) [121].

Tabel 28.6. Criteriile de clasificare ale bolii Behçet 2014 [122]

Ulcerații orale recurente (aftoase sau herpetiforme) prezente la cel puțin 3 ocazii diferite în ultimele 12 luni + 2 din următoarele:
• Ulcerații genitale recurente
• Leziuni oculare: uveită anterioară sau posterioară sau vasculită retiniană
• Leziuni cutanate: eritem nodos sau pseudofoliculită sau leziuni papulopustulare (sau noduli acneiformi la un pacient postadolescent fără glucocorticoizi)
• Testul patergiei pozitiv

BIBLIOGRAFIE

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. In: Arthritis and Rheumatism. Vol 65. Arthritis Rheum; 2013:1-11. doi:10.1002/art.37715

2. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. Clin Exp Nephrol. 2013;17(5):603-606. doi:10.1007/s10157-013-0869-6

3. Watts RA, Gonzalez-Gay MA, Lane SE, Garcia-Porrua C, Bentham G, Scott DGI. Geoepidemiology of systemic vasculitis: Comparison of the incidence in two regions of Europe. Ann Rheum Dis. 2001;60(2):170-172. doi:10.1136/ard.60.2.170

4. Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. Rheumatology. 2007;46(8):1329-1337. doi:10.1093/rheumatology/kem107

5. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. Arthritis Rheum. 2005;52(9):2926-2935. doi:10.1002/art.21250

6. Guchelaar NAD, Waling MM, Adhin AA, van Daele PLA, Schreurs MWJ, Rombach SM. The value of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing for the diagnosis of ANCA-associated vasculitis, a systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2021;20(1):102716. doi:10.1016/j.autrev.2020.102716

7. Falk RJ, Jennette JC. Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies with Specificity for Myeloperoxidase in Patients with Systemic Vasculitis and Idiopathic Necrotizing and Crescentic Glomerulonephritis. N Engl J Med. 1988;318(25):1651-1657. doi:10.1056/nejm198806233182504

8. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study - PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11014352/. Accessed May 13, 2021.

9. Aljuhani M, Makati D, Hoff A, et al. Antibody subtypes and titers predict clinical outcomes in ANCA-associated vasculitis. Rheumatol Int. 2021;41(5):965-972. doi:10.1007/s00296-021-04802-w

10. Weng CH, Liu ZC, Guo LMCALS. Drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Chin Med J (Engl). 2019;132(23):2848-2855. doi:10.1097/CM9.0000000000000539

11. Xiao H, Heeringa P, Hu P, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. J Clin Invest. 2002;110(7):955-963. doi:10.1172/jci15918

12. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönermarck U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. Nat Med. 2009;15(6):623-625. doi:10.1038/nm.1959

13. Schreiber A, Rousselle A, Becker JU, Von Mässenhausen A, Linkermann A, Kettritz R. Necroptosis controls NET generation and mediates complement activation, endothelial damage, and autoimmune vasculitis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114(45):E9618-E9625. doi:10.1073/pnas.1708247114

14. Leacy E, Brady G, Little MA. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: An emerging role for immunometabolism. Rheumatol (United Kingdom). 2020;59(Supplement_3):iii33-iii41. doi:10.1093/rheumatology/keaa023

15. Stone JH. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. J fur Miner. 2010;17(4):168. doi:10.1056/nejmoa0909905

16. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Rituximab for the treatment of relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheumatol. 2014;66(11):3151-3159. doi:10.1002/art.38788

17. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: Results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). Ann Rheum Dis. 2018;77(8):1144-1150. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212878

18. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically Distinct Subsets within ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med. 2012;367(3):214-223. doi:10.1056/nejmoa1108735

19. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: The role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. Arthritis Rheum. 2012;64(10):3452-3462. doi:10.1002/art.34562

20. Mohammad AJ, Segelmark M. A population-based study showing better renal prognosis for proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated nephritis versus myeloperoxidase ANCA-associated nephritis. J Rheumatol. 2014;41(7):1366-1373. doi:10.3899/jrheum.131038

21. Mohammad AJ, Mortensen KH, Babar J, et al. Pulmonary Involvement in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-associated Vasculitis: The Influence of ANCA Subtype. J Rheumatol. 2017;44:1458-1467. doi:10.3899/jrheum.161224

22. Lurati-Ruiz F, Spertini F. Predictive value of antineutrophil cytoplasmic antibodies in small-vessel vasculitis. J Rheumatol. 2005;32(11):2167-2172. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16265696/. Accessed May 16, 2021.

23. Windpessl M, Bettac EL, Gauckler P, Shin J Il, Geetha D, Kronbichler A. ANCA Status or Clinical Phenotype — What Counts More? Curr Rheumatol Rep. 2021;23(6):37. doi:10.1007/s11926-021-01002-0

24. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol. 2010;21(10):1628-1636. doi:10.1681/ASN.2010050477

25. Kettritz R. How anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies activate neutrophils OTHER ARTICLES PUBLISHED ON ANCA IN THIS ISSUE Animal models of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Clin Exp Immunol. 2012;169(3):229-266. doi:10.1111/j.1365-2249.2012.04615.x

26. Xiao H, Hu P, Falk RJ, Jennette JC. Overview of the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. Kidney Dis. 2015;1(4):205-215. doi:10.1159/000442323

27. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. Nat Rev Rheumatol. 2019;15(2):91-101. doi:10.1038/s41584-018-0145-y

28. Alba MA, Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of ANCA-Associated Pulmonary Vasculitis. Semin Respir Crit Care Med. 2018;39(4):413-424 doi:10.1055/s-0038-1673386

29. Hu P, Xiao H, Alba MA, Falk RJ, Jennette JC. WS6_1 Anti-MPO antibodies cause granulomatosis in mice: an animal model of GPA. Rheumatology. 2017;56(suppl_3):iii29-iii31. doi:10.1093/rheumatology/kex120

30. Mueller A, Holl-Ulrich K, Lamprecht P, Gross WL. Germinal centre-like structures in Wegener's granuloma: The morphological basis for autoimmunity? Rheumatology. 2008;47(8):1111-1113. doi:10.1093/rheumatology/ken202

31. Schönermarck U, Csernok E, Gross WL. Pathogenesis of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Challenges and solutions 2014. Nephrol Dial Transplant. 2015;30(suppl_1):i46-i52. doi:10.1093/ndt/gfu398

32. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. Nat Rev Rheumatol. 2014;10(8):463-473. doi:10.1038/nrrheum.2014.103

33. Birnbaum J, Danoff S, Askin FB, Stone JH. Microscopic polyangiitis presenting as a „pulmonary-muscle" syndrome: Is subclinical alveolar hemorrhage the mechanism of pulmonary fibrosis? Arthritis Rheum. 2007;56(6):2065-2071. doi:10.1002/art.22633

34. Pineton de Chambrun M, Nunes H, Brochériou I, Hertig A. Idiopathic lung fibrosis and anti myeloperoxidase glomerulonephritis: The tree that hides the forest. BMC Pulm Med. 2015;15(1). doi:10.1186/s12890-015-0129-5

35. Alba MA, Flores-Suárez LF, Henderson AG, et al. Interstital lung disease in ANCA vasculitis. Autoimmun Rev. 2017;16(7):722-729. doi:10.1016/j.autrev.2017.05.008

36. McDermott G, Fu X, Stone JH, et al. Association of Cigarette Smoking with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. JAMA Intern Med. 2020;180(6):870-876. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0675

37. Robson J, Grayson P, Ponte C, et al. 110. CLASSIFICATION CRITERIA FOR THE ANCA-ASSOCIATED VASCULITIDES. Rheumatology. 2019;58(Supplement_2). doi:10.1093/rheumatology/kez058.050

38. Polychronopoulos VS, Prakash UBS, Golbin JM, Edell ES, Specks U. Airway Involvement in Wegener's Granulomatosis. Rheum Dis Clin North Am. 2007;33(4):755-775. doi:10.1016/j.rdc.2007.09.004

39. Quinn KA, Gelbard A, Sibley C, et al. Subglottic stenosis and endobronchial disease in granulomatosis with polyangiitis. Rheumatol (United Kingdom). 2019;58(12):2203-2211. doi:10.1093/rheumatology/kez217

40. Wojciechowska J, Krajewski W, Krajewski P, Kręcicki T. Granulomatosis with polyangiitis in otolaryngologist practice: A review of current knowledge. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2016;9(1):8-13. doi:10.21053/ceo.2016.9.1.8

41. Sheehan RE, Flint JDA, Müller NL. Computed tomography features of the thoracic manifestations of Wegener granulomatosis. J Thorac Imaging. 2003;18(1):34-41. doi:10.1097/00005382-200301000-00005

42. Moura M.C. SU. Lung Involvement in ANCA-Associated Vasculitis. In: Sinico R., Guillevin L. (Eds) Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis. Rare Diseases of the Immune System. Springer, Cham; 2020:165-178. doi:10.1007/978-3-030-02239-6_10

43. Marroquín-Fabián E, Ruiz N, Mena-Zúñiga J, Flores-Suárez LF. Frequency, treatment, evolution, and factors associated with the presence of tracheobronchial stenoses in granulomatosis with polyangiitis. Retrospective analysis of a case series from a single respiratory referral center. Semin Arthritis Rheum. 2019;48(4):714-719. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.05.005

44. Ernst A, Rafeq S, Boiselle P, et al. Relapsing polychondritis and airway involvement. Chest. 2009;135(4):1024-1030. doi:10.1378/chest.08-1180

45. Chiu K, Wright JL. Large and small airway disease related to inflammatory bowel disease. Arch Pathol Lab Med. 2017;141(3):470-473. doi:10.5858/arpa.2016-0188-RS

46. Ryu JH, Sekiguchi H, Yi ES. Pulmonary manifestations of immunoglobulin G4-related sclerosing disease. Eur Respir J. 2012;39(1):180-186. doi:10.1183/09031936.00025211

47. Terrier B, Dechartres A, Girard C, et al. Granulomatosis with polyangiitis: Endoscopic management of tracheobronchial stenosis: Results from a multicentre experience. Rheumatol (United Kingdom). 2015;54(10):1852-1857. doi:10.1093/rheumatology/kev129

48. Summers RM, Aggarwal NR, Sneller MC, et al. CT virtual bronchoscopy of the central airways in patients with Wegener's granulomatosis. Chest. 2002;121(1):242-250. doi:10.1378/chest.121.1.242

49. Baroni RH, Feller-Kopman D, Nishino M, et al. Tracheobronchomalacia: Comparison between end-expiratory and dynamic expiratory CT for evaluation of central airway collapse. Radiology. 2005;235(2):635-641. doi:10.1148/radiol.2352040309

50. Park KJ, Bergin CJ, Harrell J. MR findings of tracheal involvement in Wegener's granulomatosis. Am J Roentgenol. 1998;171(2):524-525. doi:10.2214/ajr.171.2.9694493

51. Martinez F, Chung JH, Digumarthy SR, et al. Common and uncommon manifestations of Wegener granulomatosis at chest CT: Radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2012;32(1):51-69. doi:10.1148/rg.321115060

52. Colby TV SU. Wegener's granulomatosis in the 1990s--a pulmonary pathologist's perspective. Monogr Pathol 1993;(36):195-218.

53. Scapa J V., Fishbein GA, Wallace WD, Fishbein MC. Diffuse Alveolar Hemorrhage and Pulmonary Vasculitides: Histopathologic Findings. Semin Respir Crit Care Med. 2018;39(4):425-433. doi:10.1055/s-0038-1669412

54. Maskell GF, Lockwood CM, Flower CDR. Computed tomography of the lung in Wegener's granulomatosis. Clin Radiol. 1993;48(6):377-380. doi:10.1016/S0009-9260(05)81104-3

55. Feragalli B, Mantini C, Sperandeo M, et al. The lung in systemic vasculitis: Radiological patterns and differential diagnosis. Br J Radiol. 2016;89(1061). doi:10.1259/bjr.20150992

56. Sharma A, Naidu GSRSNK, Rathi M, et al. Clinical features and long-term outcomes of 105 granulomatosis with polyangiitis patients: A single center experience from north India. Int J Rheum Dis. 2018;21(1):278-284. doi:10.1111/1756-185X.13071

57. Grygiel-Górniak B, Limphaibool N, Perkowska K, Puszczewicz M. Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis: key considerations and major features. Postgrad Med. 2018;130(7):581-596. doi:10.1080/00325481.2018.1503920

58. Heijl C, Harper L, Flossmann O, et al. Incidence of malignancy in patients treated for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: Follow-up data from European Vasculitis Study Group clinical trials. Ann Rheum Dis. 2011;70(8):1415-1421. doi:10.1136/ard.2010.145250

59. Heijl C, Westman K, Höglund P, Mohamma AJ. Malignancies in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A population-based cohort study. J Rheumatol. 2020;47(8):1229-1237. doi:10.3899/jrheum.181438

60. Daum TE, Specks U, Colby T V., et al. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151(2 I):522-526. doi:10.1164/ajrccm.151.2.7842215

61. Mlika M, Hantous S, Helal I, Braham E, Mrabet A, El Mezni F. The utility of needle core biopsy in the diagnosis of Wegener's granulomatosis. Tunisie Medicale. 2016;94(3):244-245. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27575511/. Accessed May 16, 2021.

62. Thompson GE, Specks U. Update on the Management of Respiratory Manifestations of the Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-Associated Vasculitides. Clin Chest Med. 2019;40(3):573-582. doi:10.1016/j.ccm.2019.05.012

63. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2016;75(9):1583-1594. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133

64. Raffray L, Guillevin L. Rituximab treatment of ANCA-associated vasculitis. Expert Opin Biol Ther. 2020;20(8):899-910. doi:10.1080/14712598.2020.1748597

65. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. Ann Rheum Dis. 2018;77(8):1151-1157. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212768

66. Mohammad AJ, Mortensen KH, Babar J, et al. Pulmonary involvement in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: The influence of ANCA subtype. J Rheumatol. 2017;44(10):1458-1467. doi:10.3899/jrheum.161224

67. Fernandez Casares M, Gonzalez A, Fielli M, Caputo F, Bottinelli Y, Zamboni M. Microscopic polyangiitis associated with pulmonary fibrosis. Clin Rheumatol. 2015;34(7):1273-1277. doi:10.1007/s10067-014-2676-1

68. Flores-Suárez LF, Ruiz N, Rivera LMS, Pensado L. Reduced survival in microscopic polyangiitis patients with pulmonary fibrosis in a respiratory referral centre. Clin Rheumatol. 2015;34(9):1653-1654. doi:10.1007/s10067-015-2967-1

69. Birnbaum J, Danoff S, Askin FB, Stone JH. Microscopic polyangiitis presenting as a „pulmonary-muscle" syndrome: Is subclinical alveolar hemorrhage the mechanism of pulmonary fibrosis? Arthritis Rheum. 2007;56(6):2065-2071. doi:10.1002/art.22633

70. Yoshida M, Yamada M, Sudo Y, et al. Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody affinity is associated with the formation of neutrophil extracellular traps in the kidney and vasculitis activity in myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated microscopic polyangiitis. Nephrology. 2016;21(7):624-629. doi:10.1111/nep.12736

71. Chrysanthopoulou A, Mitroulis I, Apostolidou E, et al. Neutrophil extracellular traps promote differentiation and function of fibroblasts. J Pathol. 2014;233(3):294-307. doi:10.1002/path.4359

72. Ando M, Miyazaki E, Ishii T, et al. Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med. 2013;107(4):608-615. doi:10.1016/j.rmed.2013.01.006

73. Borie R, Crestani B. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Lung Fibrosis. Semin Respir Crit Care Med. 2018;39(4):465-470. doi:10.1055/s-0038-1669914

74. Thompson GE, Specks U. Update on the Management of Respiratory Manifestations of the Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-Associated Vasculitides. Clin Chest Med. 2019;40(3):573-582. doi:10.1016/j.ccm.2019.05.012

75. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients. Ann Intern Med. 1992;116(6):488-498. doi:10.7326/0003-4819-116-6-488

76. West S, Arulkumaran N, Ind PW, Pusey CD. Diffuse alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis. Intern Med. 2013;52(1):5-13. doi:10.2169/internalmedicine.52.8863

77. De Lassence A, Fleury-Feith J, Escudier E, Beaune J, Bernaudin JF, Cordonnier C. Alveolar hemorrhage: Diagnostic criteria and results in 194 immunocompromised hosts. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151(1):157-163. doi:10.1164/ajrccm.151.1.7812547

78. Lichtenberger JP, Digumarthy SR, Abbott GF, Shepard JAO, Sharma A. Diffuse pulmonary hemorrhage: Clues to the diagnosis. Curr Probl Diagn Radiol. 2014;43(3):128-139. doi:10.1067/j.cpradiol.2014.01.002

79. Cartin-Ceba R, Diaz-Caballero L, Al-Qadi MO, et al. Diffuse Alveolar Hemorrhage Secondary to Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Predictors of Respiratory Failure and Clinical Outcomes. Arthritis Rheumatol. 2016;68(6):1467-1476. doi:10.1002/art.39562

80. De Prost N, Parrot A, Picard C, et al. Diffuse alveolar haemorrhage: Factors associated with in-hospital and long-term mortality. Eur Respir J. 2010;35(6):1303-1311. doi:10.1183/09031936.00075309

81. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzenkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D SUR-IRG. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010;363(3):221-32. doi:10.1056/NEJMoa0909905

82. Walsh M, Merkel PA, Peh C-A, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med. 2020;382(7):622-631. doi:10.1056/nejmoa1803537

83. Klemmer PJ, Chalermskulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis Therapy for Diffuse Alveolar Hemorrhage in Patients with Small-Vessel Vasculitis. Am J Kidney Dis. 2003;42(6):1149-1153. doi:10.1053/j.ajkd.2003.08.015

84. Matsumoto T, Ueki K, Tamura S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for the management of respiratory failure due to ANCA-associated vasculitis. Scand J Rheumatol. 2000;29(3):195-197. doi:10.1080/030097400750002111

85. Delvino P, Monti S, Balduzzi S, Belliato M, Montecucco C, Caporali R. The role of extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO) in the treatment of diffuse alveolar haemorrhage secondary to ANCA-associated vasculitis: report of two cases and review of the literature. Rheumatol Int. 2019;39(2):367-375. doi:10.1007/s00296-018-4116-z

86. Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, et al. Epidemiology and management of interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis. Clin Exp Rheumatol. 2020;38(2):221-231. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32324122/. Accessed May 16, 2021.

87. Feng RE, Xu WB, Shi JH, et al. Pathological and high resolution CT findings in Churg-Strauss syndrome. Chinese Med Sci J. 2011;26(1):1-8. doi:10.1016/S1001-9294(11)60012-6

88. Choi YH, Im JG, Han BK, Kim JH, Lee KY, Myoung NH. Thoracic manifestation of Churg-Strauss syndrome: Radiologic and clinical findings. Chest. 2000;117(1):117-124. doi:10.1378/chest.117.1.117

89. Thiel J, Troilo A, Salzer U, et al. Rituximab as Induction Therapy in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Refractory to Conventional Immunosuppressive Treatment: A 36-Month Follow-Up Analysis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(6):1556-1563. doi:10.1016/j.jaip.2017.07.027

90. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). Ann Rheum Dis. 2016;75(2):396-401. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206095

91. Raffray L, Guillevin L. Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Review. Drugs. 2018;78(8):809-821. doi:10.1007/s40265-018-0920-8

92. Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler ME. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(6):1336-1343. doi:10.1016/j.jaci.2010.03.028

93. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. N Engl J Med. 2017;376(20):1921-1932. doi:10.1056/nejmoa1702079

94. Guntur VP, Manka LA, Denson JL, et al. Benralizumab as a Steroid-Sparing Treatment Option in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(3):1186-1193.e1. doi:10.1016/j.jaip.2020.09.054

95. Padoan R, Chieco Bianchi F, Marchi MR, et al. Benralizumab as a glucocorticoid-sparing treatment option for severe asthma in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(9):3225-3227.e2. doi:10.1016/j.jaip.2020.05.033

96. Onen F, Akkoc N. Epidemiology of Takayasu arteritis. Press Medicale. 2017;46(7-8P2):e197-e203. doi:10.1016/j.lpm.2017.05.034

97. Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, Scott D, MacGregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. Rheumatology. 2009;48(8):1008-1011. doi:10.1093/rheumatology/kep153

98. Sharma S, Kamalakar T, Rajani M, Krishan Talwar K, Shrivastava S. The incidence and patterns of pulmonary artery involvement in takayasu's arteritis. Clin Radiol. 1990;42(3):177-181. doi:10.1016/S0009-9260(05)81929-4

99. Matsunaga N, Hayashi K, Sakamoto I, et al. Takayasu arteritis: MR manifestations and diagnosis of acute and chronic phase. J Magn Reson Imaging. 1998;8(2):406-414. doi:10.1002/jmri.1880080221

100. Matsunaga N, Hayashi K, Sakamoto I, Ogawa Y, Matsumoto T. Takayasu Arteritis: Protean Radiologic Manifestations and Diagnosis. Radiographics. 1997;17(3):579-594. doi:10.1148/radiographics.17.3.9153698

101. Seyahi E. Takayasu arteritis: An update. Curr Opin Rheumatol. 2017;29(1):51-56. doi:10.1097/BOR.0000000000000343

102. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. Ann Rheum Dis. 2018;77(5):636-643. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212649

103. Nakajima N. Takayasu Arteritis: Consideration of Pulmonary Involvement. Ann Vasc Dis. 2008;1(1):7-10. doi:10.3400/avd.avdedit00107

104. Vanoli M, Daina E, Salvarani C, et al. Takayasu's arteritis: A study of 104 Italian patients. Arthritis Care Res. 2005;53(1):100-107. doi:10.1002/art.20922

105. Néji H, Gaja A, Hantous-Zannad S, et al. Imagerie de l'atteinte artérielle pulmonaire au cours de la maladie de Takayasu. J Mal Vasc. 2014;39(4):264-269. doi:10.1016/j.jmv.2014.04.011

106. Nasser M, Cottin V. The Respiratory System in Autoimmune Vascular Diseases. Respiration. 2018;96(1):12-28. doi:10.1159/000486899

107. Yang C De, Teng JL, Gu YY, Chen S le. Takayasu's arteritis presenting with bilateral pulmonary granulomatosis. Clin Rheumatol. 2007;26(4):612-614. doi:10.1007/s10067-005-0192-z

108. Wang X, Dang A, Chen B, Lv N, Liu Q. Takayasu arteritis-associated pulmonary hypertension. J Rheumatol. 2015;42(3):495-503. doi:10.3899/jrheum.140436

109. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2020;79(1):19-130. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215672

110. Kurokawa MS, Suzuki N. Behcet's disease. Clin Exp Med. 2004;4(1):10-20. doi:10.1007/s10238-004-0033-4

111. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13(1):57-65. doi:10.1080/1744666X.2016.1205486

112. Addimanda O, Pazzola G, Pipitone N, Salvarani C. Epidemiology of Behçet Syndrome. In: Springer, Milano; 2014:17-24. doi:10.1007/978-88-470-5477-6_3

113. Ishibashi H. What Is Vascular Behçet's Disease? Ann Vasc Dis. 2018;11(1):52-56. doi:10.3400/avd.ra.18-00002

114. Hiller N, Lieberman S, Chajek-Shaul T, Bar-Ziv J, Shaham D. Thoracic manifestations of Behçet disease at CT. Radiographics. 2004;24(3):801-808. doi:10.1148/rg.243035091

115. Feragalli B, Mantini C, Sperandeo M, et al. The lung in systemic vasculitis: radiological patterns and differential diagnosis. Emerg Radiol Spec Featur. 2016;89. doi:10.1259/bjr.20150992

116. Tunaci M, Özkorkmaz B, Tunaci A, Gül A, Engin G, Acunaş B. CT findings of pulmonary artery aneurysms during treatment for Behcet's disease. Am J Roentgenol. 1999;172(3):729-733. doi:10.2214/ajr.172.3.10063870

117. Chae EJ, Do KH, Seo JB, et al. Radiologic and clinical findings of Behçet disease: Comprehensive review of multisystemic involvement. Radiographics. 2008;28(5):1-56. doi:10.1148/rg.e31

118. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, Sut N, Caglar E, Yazici H. Vascular involvement in behcet's syndrome: Aretrospective analysis of associations and the time course. Rheumatol (United Kingdom). 2014;53(11):2018-2021. doi:10.1093/rheumatology/keu233

119. Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: A series of 47 patients. Medicine (Baltimore). 2012;91(1):35-48. doi:10.1097/MD.0b013e318242ff37

120. Ödev K, Tunç R, Varol S, Aydemir H, Yilmaz PD, Korkmaz C. Thoracic Complications in Behçet's Disease: Imaging Findings. Can Respir J. 2020;2020. doi:10.1155/2020/4649081

121. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis. 2018;77(6):annrheumdis-2018-213225. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213225

122. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): A collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2014;28(3):338-347. doi:10.1111/jdv.12107

29

PLĂMÂNUL ÎN BOLILE HEMATOLOGICE

Anca Bojan

Hemopatiile maligne reprezintă un grup heterogen de afecțiuni care cuprind neoplaziile mieloide și limfoide. Neoplaziile mieloide includ leucemia acută mieloblastică, sindromul mieloproliferativ cronic (leucemia mieloidă cronică, policitemia vera, trombocitemia esențială și mielofibroza primară) și sindromul mielodisplazic. Neoplaziile limfoide cuprind leucemia acută limfoblastică, leucemia limfatică cronică, limfoamele Hodgkin și non Hodgkiniene și gamapatiile monoclonale. Leucemiile acute diferă de cele cronice prin gradul de maturare al celulelor care proliferează, în sensul că în leucemiile acute proliferează celule tinere, nediferențiate (blaști), pe când în cele cronice proliferează celule mature, diferențiate [1].

Complicațiile pulmonare ale bolilor hematologice și tratamentul acestora reprezintă o importantă cauză de morbiditate și mortalitate [2, 3, 4]. Acestea pot fi

1. Complicații infecțioase
2. Complicații legate de tratamentul hemopatiei
3. Complicatii neoplazice-interesări pulmonare în cadrul hemopatiei maligne
4. Alte complicații

1. Complicații infecțioase

Complicațiile infecțioase sunt foarte frecvente și se datorează în principal imunosupresiei determinată de afecțiunea hematologică malignă propriu-zisă, chimioterapie, imunoterapie sau transplantul alogenic de celule stem.

În hemopatiile maligne sunt afectate funcțiile tuturor celulelor sistemului imun, însă cu anumite particularități în funcție de tipul afecțiunii [5, 6]. Astfel, numărul și funcția neutrofilelor este afectată în special în leucemii și în sindroamele mielodisplazice dar și după tratamentul citostatic, corticoterapie sau transplant de celule stem hematopoietice. Această afectare predispune în special la infecții pulmonare cu bacili gram negativi, coci gram pozitivi si infecții fungice invazive: Aspergillus, Mucorales, Fusarium, Scidosporium.

Imunitatea celulară, respectiv limfocitele T sunt afectate în special în limfoame, în urma tratamentului cu corticosteroizi sau medicamente imunosupresoare utilizate în tratamentul bolilor autoimune sau transplantul de celule stem. Această afectare pedispune la infecții cu bacterii intacelulare de tipul Mycobacterii, Nocardia, Legionella, infecții cu virusuri respiratorii sau herpetoviridae, infecții fungice cu Pneumocystis Jirovecii, Cryptococus, Histoplasma capsulatum, Aspergillus, infecții parazitare cu Strongyloides sau Toxoplasma

Imunitatea umorală, respectiv limfocitele B sunt afectate în special în mielomul multiplu, leucemii,

tratamentul cu anticorpi monoclonali anti limfocit B, post splenectomie. În aceste cazuri sunt frecvente infecțiile respiratorii cu Pneumococ, Hemophilus influnzae sau Mycoplasma.

2. Complicații legate de tratamentul hemopatiei maligne

Complicațiile legate de tratamentul hemopatiei maligne se referă în principal la:

a) Sindromul de diferențiere care apare în leucemia acută promielocitară după tratamentul cu acid transretinoic-sindromul ATRA

b) Complicații pulmonare secundare tratamentului cu inhibitori de tirozinkinaze în leucemia mieloidă cronică

c) Complicații pulmonare determinate de alți agenti citostatici

d) Complicații legate de transplantul alogenic de celule stem hematopoetice

a) Sindromul de diferențiere sau sindromul de Acid Retinoic, este o complicație deseori fatală a tratamentului unor forme de leucemii acute. A fost descris pentru prima dată la pacienții cu leucemie acută promielocitară tratați cu Acid Transretinoic (de unde și denumirea), dar se poate întâlni și după tratamentul cu Trioxid de Arsen al aceleiași forme de leucemie [1, 7. 8, 9]. Ulterior s-a descris același sidrom și în alte tipuri de leucemie acută mieloidă tratată cu inhibitori de isocitrat dehidrogenază (IDH) sau leucemie acută mieloblastică FLT3 pozitivă tratată cu Gliteritinib [10, 11, 12, 13, 14]. Este o afecțiune foarte gravă, deseori fatală care survine la aproximativ un sfert dintre pacienții cu leucemie acută promielocitară tratați cu ATRA, la 10-20% dintre pacientii cu LAM tratați cu IDH [10, 11, 12, 14] și la aproximativ 3% dintre pacienții cu LAM FLT3 pozitivă tratați cu Gliteritinib [1, 13]. Declanșarea acestui sindrom nu este legată de doza de ATRA sau de agentul terapeutic. Leucocitoza, statusul de performanță scăzut, hipoalbuminemia sau supraponderea ar putea fi factori favorizanți după unele studii [1, 7, 8, 9].

Patogeneza acestui sindrom nu este pe deplin elucidată, dar e legată în principal de maturarea masivă a celulelor mieloide și eliberarea de citokine inflamatorii: Interleukina 1, Interleukina 6, Interleukina 8, Tumor Necrosis Factor alfa (TNFα), etc. De asemenea are loc eliberarea Catepsinei G cu rol în afectarea endotelială și creșterea permeabilității capilare. Pot apărea și tromboze în microcirculație [1, 7, 8].

Manifestările clinice debutează la câteva zile, până la o săptămâna de la începerea tratamentului. Forma de leucemie și tratamentul de inducere a remisiunii pot influența momentul debutului acestui sindrom.

Tabloul clinic este grav, cu dispnee, febră, creștere în greutate, hipotensiune, dureri musculare, hipoxemie, mai rar hemoragii pulmonare sau sindrom Sweet (dermatoza neutrofilică acută febrilă). Radiologic se constată o creștere a raportului cardio-toracic, opacități în sticlă mată, sau opacități nodulare, pleurezie, bronhogramă aerică [1, 7, 8, 9].

Examinările de laborator evidențiază leucocitoză, anemie, trombocitopenie, coagulopatie de consum, insuficiență renală acută.

Diagnosticul diferențial este de multe ori foarte dificil.

Infecțiile pulmonare, bacteriene, în special bronhopneumoniile, infecțiile fungice sau parazitare, foarte frecvente la pacienții cu leucemie acută se pot manifesta cu febră, hipotensiune, detresă respiratorie și opacități pulmonare nodulare. Diagnosticul diferențial se face prin evidențierea agentului etiologic în culturi de spută, hemoculturi, uneori lavaj bronho-alveolar. De cele mai multe ori se asociază un tratament antibiotic empiric cu spectru larg, având în vedere neutropenia febrilă.

Tromboembolismul pulmonar este o altă afecțiune care se poate confunda cu sindromul de diferențiere la un pacient cu leucemie acută aflat sub tratament, cu atât mai mult cu cât sindromul de diferențiere predispune la tromboze. Evidențierea unui punct de plecare (tromboză venoasă venoasă profundă) ar fi în favoarea tromboembolismului pulmonar.

Insuficiența cardiacă se poate diferenția de sindromul ATRA prin ecografia cardiacă, determinarea NT-proBNP, etc.

Hemoragiile alveolare-frecvente în leucemia acută promielocitara pot fi confundate cu sindromul de diferențiere, dar au scăzut ca frecvență după introducerea tratamentului cu acid transretinoic.

Tratamentul constă în administrarea promptă de corticoizi: Dexametazona 10 mg sau iv la 12 ore, cel puțin 3 zile sau până la remiterea simptomatologiei. Se continuă tratamentul cu agenți de diferențiere. Se poate asocia tratament antibiotic empiric cu spectru larg [1, 7, 9].

Complicații pulmonare legate de tratamentul cu inhibitori de tirozinkinaza pentru leucemia mieloidă cronică

Leucemia mieloidă cronică este o boală mieloproliferativă cronică în a cărei patogeneză un rol central îl are tirozinkinaza bcr-abl care este determinată de translocația t [9, 22], respectiv cromozomul Philadelphia. Descoperirea și introducerea în practică a inhibitorilor de tirozinkinază: Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib, au schimbat spectaculos evoluția și prognosticul bolii. Terapia cu inhibitori de tirozinkinază poate determina variate complicații pulmonare: pneumonie interstițială, pleurezii, hipertensiune precapilară pulmonară [15].

Pneumonia interstițială survine mai ales după tratamentul cu Imatinib, este o complicație relativ rară și poate avea mai multe aspecte radiologice [1, 16]:

- opacități pulmonare distribuite uniform la periferia plămânilor și în lobii superiori combinate cu mici arii de consolidare care se poate confunda cu pneumonita de hipersensibilitate
- opacități în sticlă mată distribuite de-a lungul pachetelor bronho-vasculare
- arii de consolidare subpleurale și peribronhovasculare
- opacități neregulate liniare sau reticulare
- opacități difuze fine de-a lungul pachetelor bronho-vasculare

Nu se cunoaște mecanismul producerii acestei complicații, dar remite după întreruperea tratamentului cu Imatinib și inițierea tratamentului corticoid.

Pleureziile, uneori masive, pot apare după tratamentul cu Dasatinib, care poate determina și hipertensiune pulmonară precapilară. Aceste complicații remit după reducerea sau întreruperea tratamentului și tratament suportiv [17, 18].

Complicații pulmonare induse de alți agenți citostatici

Tratamentul cu Bleomicină pentru limfomul Hodgkin determină fibroză pulmonară, de aceea se încearcă reducerea la minimum a dozelor administrate și chiar înlocuirea acestui citostatic în anumite situații cu terapii țintite, cum este Brentuximab-ul, un anticorp monoclonal anti CD30.

Alți agenți citostatici care pot determina complicații pulmonare sunt agenți alchilanți-Ciclofosfamida, Ifosfamida, Melfalanul, Chlorambucilul, Nitrozureele-Lomustin, Carmustin, utilizate în diferite combinații în tratamentul leucemiilor, limfoamelor sau gamapatiilor monoclonale.

Acești agenți citostatici pot determina pneumonie interstițială sau eozinofilică, fibroză pulmonară. pneumotorax sau edem pulmonar.

Imaginile radiologice sunt în general nespecifice, iar diagnosticul diferențial se face cu determinările pulmonare ale bolii hematologice sau cu infecțiile cu germeni oportuniști. Pentru diagnosticul diferențial este necesar uneori lavajul bronho-alveolar sau biopsia pulmonară.

Complicații pulmonare secundare transplantului de celule stem hematopoietice

Transplantul de celule stem reprezintă tratamentul standard pentru multe afecțiuni hematologice maligne (leucemii acute, mielom multiplu, sindrom mieloproliferativ/mielodisplazic, limfoame recăzute-refractare), sau nemaligne dar la fel de grave (anemia aplastică, sindroamele de imunodeficiență congenitale, talasemia majoră, siclemia, hemoglobinuria paroxistică nocturnă, etc.). Această procedură presupune recoltarea celulelor progenitoare de la un donator compatibil sau de la pacientul însuși și administrarea lor pe cale intravenoasă pentru a restabili hematopoieza afectată. Înainte de administrarea celulelor stem pacientul este tratat cu doze mari de chimioterapie și/sau radioterapie pentru distrugerea hematopoiezei afectate, așa numita condiționare. Celulele stem pot fi recoltate din măduva osoasă, sângele periferic sau cordonul ombilical. În funcție de tipul de celule stem utilizate pentru a restabili hematopoieza transplantul poate fi autolog, când se administrează celule stem proprii, transplant allogenic,

de la donator înrudit sau neînrudit, transplant singenic, de la gemeni monozigoți sau transplant haploidentic, de la donatori parțial compatibili.

După transplantul de celule stem, în special după cel alogenic sau haploidentic apar o serie de complicații pulmonare.

Complicațiile pulmonare care apar înaintea grefării propriu zise sunt infecțiile bacteriene, cu bacterii aerobe gram pozitive sau bacili gram negativi, infecții fungice, în special aspergiloza pulmonară, candidoze, infectii virale sau parazitare cu *Pneumocystis* [19].

Pacienții care au primit un transpalnt alogenic pot dezvolta un sindrom de grefare (Engraftment syndrome), o complicație pulmonară noninfecțioasă care determină afectare alveolară difuză și cresterea permeabilității capilare. Din punct de vedere clinic pacienții prezintă febră, rush cutanat, dispnee, creștere în greutate, diaree. Radiologic se constată prezența opacităților în sticlă mată și îngroșarea septelor interlobulare [20, 21, 22].

Tot înainte ca celulele stem primite să grefeze, se poate întâlni o reacție grefă contra gazdă supraacută care apare la 14 zile de la introducerea celulelor stem și se asociază cu interesare cutanată și edem pulmonar acut non cardiogen.

După grefare, respectiv la 3 săptămâni - 3 luni de la administarrea celulelor stem complicațiile pulmonare sunt mai numeroase. Pot apare infecții bacteriene, cu Stafilococ, Haemophilus, mycobacterii, infecții virale, în special reactivarea infecției cu Citomegalovirus, sau alte virusuri respiratorii, infecții fungice cu Aspergillus, Pneumocysys Jirovecii, etc.

Reacția grefă contra gazdă acută care apare la aproximativ 100 de zile de la introducerea celulelor stem, nu afectează frecvent plămânul, dar poate constitui un factor de risc pentru edemul pulmonar non cardiogenic sau hemoragia alveolară difuză.

Pneumonia idiopatică, se dezvoltă la 10% dintre pacienții transplantați, și apare la aproximativ o lună de la infuzia de celule stem [23]. Clinic se manifestă prin dispnee, tuse seacă, hipoxemie și opacități pulmonare difuze pe radiografie. Tratamentul e suportiv, uneori se administrează tratament antibiotic empiric până la obținerea rezultatelor microbiologice, și cu doze mari de corticoizi.

Hemoragia alveolară difuză apare mai frecvent după autografă și se datorează în principal leziunilor alveolare determinate de chimioterapia anterioară grefei, infecțiilor sau reacției grefă contra gazdă [24]. Tratamentul ține cont de factorul declașator principal, astfel dacă se pune în evidență o infecție se inițiază tratament antibiotic, dacă factorul declanșator principal este reacția grefă contra gazdă se administrează tratament imunosupresor, iar dacă nici unul dintre acești factori nu e dovedit a fi implicat se administrează doze mari de corticoizi.

Obstrucția căilor respiratorii poate apărea după transplantul allogenic de celule stem și se datorează în special chimioterapiei agresive administrate pretransplant. Bronșiolita obliterantă este o manifestare relativ rară post transplant a cărei patogeneză nu e complet elucidată dar infecțiile virale, reacția grefă contra gazdă sau incompatibilitatea în sistemul ABO pot fi factori favorizanți ai acestei afecțiuni [25].

Dintre complicațiile vasculare amintim boala venoocluzivă pulmonară care se datorează în principal chimoterapiei anterioare grefei. Apare tardiv, după ziua 100 de la administrarea celulelor stem, și se manifestă prin dispnee, alterarea probelor funcționale respiratorii, fără semne de infecție. Tratamentul constă în oxigenoterapie, vaccinare pentru profilaxia infecțiilor respiratorii, tratament suportiv.

De asemena după transplant pot apare toxicități datorate tratamentului citostatic aplicat, sau radioterapei-pneumonita radică.

3. Complicații pulmonare datorate afectării pulmonare în bolile hematologice

Limfomul Hodgkin (LH)

Limfomul Hodgkin este o neoplazie limfoidă a limfocitelor B în care celulele maligne, celulele Reed-Strenberg sunt însoțite de o proliferare reactivă de celule inflamatorii non maligne.

În funcție de morfologia și caracteristicile imunofenotipice ale celulelor se disting două categorii de limfom și anume [26]:

- Limfomul Hodgkin nodular cu predominență limfocitară, în care celulele maligne exprimă CD 20, un antigen specific limfocitelor B și care are o evoluție și un tratament particular și
- Limfomul Hodgkin clasic, care cuprinde 4

subtipuri morfologice în funcție de raportul dintre celulele maligne și cele reactive și anume:

- LH cu predominență limfocitară
- LH cu scleroză nodulară
- LH cu celularitate mixtă
- LH cu depleție limfocitară

Prezentare clinică

Evoluția bolii este în general lentă. Cel mai frecvent boala se manifestă prin:

- adenopatii asimptomatice, de consistență elastică, fermă, nedureroasă, unice sau multiple localizate mai frecvent supradiafragmatic: latero-cervical, supraclavicular, axilar, dar debutul poate fi și cu adenopatii subdiafragmatice.
- masă mediastinală, care poate evolua mult timp asimptomatic sau se poate manifesta cu dispnee, tuse, durere retrosternală, sindrom de compresiune de venă cavă superioară.
- semne generale: febră, transpirații nocturne profuze, scădere în greutate: 10% din greutatea corporală în ultimele 6 luni. Astenia și pruritul nu sunt considerate semne generale.

Manifestări de debut mai puțin frecvente sunt prezența adenopatiilor retroperitoneale, hepatosplenomegalia, leziunile cutanate, interesarea medulară manifestată prin anemie și/sau trombocitopenie, leziunile neurologice, sindromul nefrotic ca manifestare paraneoplazică, durere la ingestia de alcool, etc.

Examinări de laborator

Hemoleucograma este de obicei normală, dar poate să apară anemie în cadrul ineresării medulare, situație în care se întâlnește și trombocitopenie și neutropenie. Eozinofilia reactivă este o anomalie hematologică relativ frecventă în limfomul Hodgkin.

Diagnosticul de certitudine se stabilește prin biopsie ganglionară excizională, sau puncție-biopsie cu ac fin din ganglioni sau formațiunile extraganglionare.

În cazul în care sunt semne de ineresare hepatică se recomandă investigarea imagistică a ficatului cu PET, RMN, ecografie hepatică, RMN

Dacă pacientul prezintă simptome neurologie se recomandă efectuarea puncției lombare și/sau a RMN-ului cerebral.

Interesarea tractului gastro-intestinal este rară și se poate evidenția prin CT sau endoscopie.

Examenul histopatologic pune în evidență celulele maligne Reed-Sternberg care sunt celule cu nuclei dubli, bilobați sau multipli, cu cel puțin 2 nucleoli: în ochi de bufniță. Din punct de vedere imunofenotipic celulele sunt CD 30 și de cele mai multe ori CD 15 pozitive. Antigenul CD 45 adică antigenul comun leucocitar nu este exprimat, ceea ce deosebește aceste celule de celulele normale. Antigenul CD 20, specific limfocitelor B este exprimat în forma nodulară cu predominență limfocitară și are implicație practică, întrucât este singura formă care răspunde la tratamentul cu Rituximab. Celulele Reed-Sternberg pot exprima ligandul pentru receptorul punctelor de control imun (check point), ceea ce face ca aceste celule să fie susceptibile la imunoterapia cu inhibitori ai punctelor de control (check point inhibitors). Uneori celulele pot exprima antigenul virusului Ebstein-Barr, ceea ce conferă un prognostic negativ.

Diagnosticul diferențial se face cu adenopatiile reactive din infecțiile virale, bolile autoimune, cu limfomul amnaplazic cu celule T care exprimă CD 30, cu alte limfoame cu celule B, cum ar fi limfomul primar mediastinal care este o formă a linfomului non Hodgkin difuz cu celule mari B și are altă abordare terapeutică.

Tratament

Înainte de a începe tratmentul este necesară o evaluare preterapeutică care cuprinde atât date din anameză și examenul obiectiv cât și date din investigațiile paraclinice.

Dintre datele anamnestice sunt importante dimensiunea, ritmul de creștere și durata adenopatiilor, prezența semnelor generale, statusul de performanță, comorbiditățile cardio-vasculare, renale, neurologice.

La examenul obiectiv trebuie evaluate dimensiunea, numărul și sediul adenopatiilor, dimensiunile ficatului și splinei, examenul aparatului cardio-vascular și respirator.

Examinările de laborator: hemoleucograma, funcția hepatică, renală, electroliții, VSH-ul, markerii de infectie virală cu virusuri hepatitice sau HIV, test de sarcină pentru femeile aflate în perioada fertilă,

funcția cardiacă, probe funționale respiratorii, crioprezervarea spermei.

Exaplorări imagistice-PET-CT preterapeutic, sau CT cu substanță de contrast.

În cazul prezenței manifestărilor neurologice se recomandă RMN cerebral și puncție lombară, biopsie-osteo-medulară pentru evidențierea intersării medulare, uneori laparotomie exploratorie.

Stadializarea – este foarte importantă pentru stabilirea conduitei terapeutice, și se utilizează clasificarea Lugano-după stadializarea ANN-Arbor, și anume [27]

Stadiul I – un singur ggl sau grup ganglionar sau un organ extralimfatic (IE e fără interesare ganglionară, doar cu afectare extraganglionară).

Stadiul II – interesarea a două sau mai multor grupe ganglionare de aceeași parte a diafragmului sau cu interesarea prin contiguitate a unui organ extralimfatic.

Sradiul III – interesarea unor grupuri ganglionare sau organe limfoide de o parte și de alta a diafragmului

Stadiul IV – intersarea extralimfatică non contiguă.

Stadiile I și II sunt considerate stadii precoce, iar stadiile III și IV sunt stadii avansate. Stadiul bulky (cu volum tumoral foarte mare) se definește prin prezența unei adenopatii > 10 cm, sau masă mediastinală care cuprinde > 1/3 din diametrul intern transvers al toracelui în spațiul T5-T6 pe radiografia antero-posterioară sau masă abdominală > 10 cm vizualizată ecografic, prin CT sau RMN.

Fiecare stadiu se subclasifica în stadiul A și B în funcție de absența, respectiv de prezența semnelor generale.

Tratamentul etiopatogenetic este un tratament combinat, cu chimioterapie și radioterapie, diferențiat în funcție de stadiul bolii și de factorii de prognostic. După tratament speranța de viață a acestor pacienți a crescut, așa încât trebuie acordată o foarte mare atenție reducerii ratei complicațiilor posterapeutice, în special a celor cardiace, pulmonare și neoplaziilor secundare. Astfel, pacienții aflați în stadii incipiente ale bolii, stadiul I și II după stadializarea Lugano, se tratează cu chimioterapie urmată de radioterapie. Tratamentul chimioterapic clasic este schema ABVD (Adriblastin, Bleomicin, Vinblasin, Dacarbazin). Numărul de cicluri de chimioterapie variază în funcție de factorii de prognostic (vârsta > 50 ani, masă mediastinală > 1/3 din diametrul toracic, prezența simptomelor B, VSH > 50, determinări extraganglionare, etc.)[28, 29]. În cazul pacienților care prezintă factori de risc înalt al complicațiilor post radioterapie (femei tinere cu factori de risc pentru cancerul mamar), tratamentul se va face doar cu chimioterapie.

Pentru stadiile III și IV tratamentul se va baza doar pe chimioterapie, cu schema clasică, ABVD sau scheme mai agresive: BEACOPP (Bleomicină, Etoposide, Doxorubicin, Ciclofosfamidă, Vincristin, Procarbazină, Prednison). Pentru pacienții aflați în stadiul IV al bolii la debut se poate înlocui Bleomicina care prezită risc de inducere a fibrozei pulmonare, cu terapie țintită cu Brentuximab, un anticorp monoclonal anti CD30.

Pacienții cu boala rezistentă sau refractară la tratament se tratează cu chimioterapie mai agresivă de tipul curelor DHAP (Dexametazonă, Cytarabină, Cisplatin) sau ICE (Ifosfamidă, Carboplatin, Etoposide), urmată de transplant autolog de celule stem hematopoietice. În cazul recăderii este importantă restadializarea bolii și rebiopsierea. În cazul pacienților cu boală recăzută, refractară se utilizează tratamente țintite, cu anticorpi monoclonali anti CD 30:Brentuximab, sau inhibitori ai punctelor de control, PD1 sau PD2: Nivolumab, Pembrolizumab [30].

Transplantul allogenic de celule stem sau terapia cu ceule T modificate genetic (CarT-cells), rămâne o soluție pentru pacienții tineri care nu au răspuns la celelalte mijloace de tratament.

Limfoamele non-Hodgkiniene

Limfoamele non-Hodkiniene reprezintă un grup heterogen de hemopatii maligne derivate din progenitori sau limfocite mature de linie B sau T sau celule NK.

Există foarte multe entități de limfoame non Hodgkin. După clasificarea OMS revizuită în 2016, principalele neoplazii cu limfocite B mature sunt [31]:

- Leucemia limfocitară cronică sau limfomul limfocitic

- Limfocitoza monoclonală cu limfocite B
- Leucemia prolimfocitară B
- Limfomul splenic de zonă marginală
- Leucemia cu celule păroase
- Limfomul limfoplasmocitic/macroglobulinemia Waldenstromm
- Gamapatia monoclonală cu semnificaţie necunoscută IgM
- Boala lanţurilor grele
- Gamapatia monoclonală cu semnificaţie necunoscută IgG, IgA
- Mielomul multiplu
- Plasmocitomul solitar osos, extraosos
- Limfomul extranodal de zonă marginală-MALT
- Limfomul ganglionar de zonă marginală
- Limfomul folicular
  - neoplazia foliculară in situ
  - limfomul folicular de tip duodenal
  - limfomul folicular pediatric
- Limfomul cu celule de manta
  - Limfomul cu celule de manta in situ
- Limfomul difuz cu celule mari B
  - de centru germinativ
  - cu celule B activate
  - limfomul cu celule mari B bogat în limfocite T
  - limfomul difuz cu celule mati B primar cerebral
  - limfomul difuz cu celule mari B primar cutanat de tip picior
  - limfomul difuz cu celule mari B EBV pozitiv
  - limfomul difuz cu celule mari B asociat inflamaţiei cronice
  - granulomatoza limfomatoidă
  - limfomul primar mediastinal
  - limfomul difuz cu celule mari B intravascular
  - limfomul difuz cu celule mari B Alk pozitiv
- Limfomul plasmablastic
- Serozită limfomatoasă primară (Primary effusion lymphoma)
- Limfomul Burkitt
- Limfomul cu celule mari B cu rearanjament cmyc, bcl2, bcl6
- Limfomul cu celule mari B nespecificat
- Limfomul cu celule mari B neclasificabil cu caracteristici intermediare între limfomul difuz cu celule mari B şi limfomul Hodgkin

Limfoamele cu celule T şi celule NK sunt clasificate şi ele în mai multe entităţi şi anume:

- Leucemia prolomfocitară cu celule T
- Leucemia cu celule mari granulare T
- Leucemia cu celule NK
- Limfomul cu celule T EBV pozitiv al copilului
- Leucemia/limfomul cu celule T a adultului (ATLL)
- Limfomul extranodal cu celule NK/T de tip nazal
- Limfomul cu celule T asociat enteropatiei
- Limfomul cu celule T hepatosplenic
- Limfomul cu celule T paniculitis-like
- Mycosis fungoides
- Limfomul Szezary
- Limfomul cutanat CD 30 pozitiv
- Limfomul primar cutanat cu celule T gama/delta pozitv
- Limfomul cu celule T periferice NOS (not otherwise specified)
- Limfomul cu celule T angioimunoblastic
- Limfomul anaplazic cu celule mari Alk pozitiv
- Limfomul anaplazic cu celule mari Alk negativ

Prezentarea clinică este diferită în funcţie de tipul histologic.

Limfoamele indolente, cu grad redus de malignitate (limfomul folicular, limfomul de zonă marginală, limfomul cu celule de manta in situ, limfomul limfocitic, limfomul plasmoditoid, etc.) au un debut insidios, cu adenopatii indolente, cu creştere lentă în timp, uneori cu hepatosplenomegalie sau citopenii.

Limfoamele agresive (limfomul difuz cu celule mari B, limfomul Burkitt, limfomul limfoblastic, leucemia/limfomul cu celule mari T a adultului, limfoamele cu celule T periferice, etc.) se prezintă acut sau subacut cu mase mediastinale care cresc rapid în volum, simptome generale sau sindrom de lizăă tumorală.

O minoritate de pacienţi prezintă limfoame cu debut extraganglionar: limfoame primare gastro-intestinale, limfom primar cerebral, limfoame primare cutanate.

Cele mai comune manifestări clinice sunt prezenţa adenopatiilor, a semnelor generale: febră, transpiraţii, scădere în greutate, hepatosplenomegalie, şi

mai puțin frecvent interesare extraganglionară sau urgențe oncologice.

Limfoamele non Hodgkiniene se pot prezenta la diagnostic ca urgențe oncologice și anume:

- sindrom de compresiune medulară: dureri dorsale, parestezii, paraplegie, incontinență, etc. [32]
- meningită limfomatoasă: cefalee, fotofobie, letargie, amețeli, afectarea nervilor cranieni
- obstrucția căilor aeriene: dispnee, tuse, wheezing, stridor, tahipnee [33]
- tamponada pericardică:durere toracică, dispnee, hipotensiune, edeme [34]
- sindrom de venă cavă superioară:edem al feței și gâtului, dureri toracice, stridor, tuse [35]
- ocluzie intestinală: dureri abdominale, vărsături, absența tranzitului intestinal, hematemeză
- insuficiență hepatică: grețuri, varsături, anorexie, icter, etc.
- hidronefroză cu insuficiență renală acută
- sindrom de liză tumorală: grețuri, vărsături, anorexie, aritmii cardiace, crampe musculare, etc. [36]
- hipercalcemie: poliurie, polidipsie, astenie, constipație, grețuri, anorexie
- leucostază: tulburări de vedere, cefalee, amețeli, confuzie, somnolență, comă
- tromboembolism pulmonar

Ca manifestări paraneoplazice se pot întâlni la debut:

- anemie hemolitică autoimună: dispnee, astenie, amețeli, palpitații, icter, splenomegalie etc.
- trombocitopenie imună: sindrom hemoragipar
- boala aglutininelor la rec: sindrom Raynaud, acrocianoză
- angioedem prin deficit ai inbitorilor componentei C1 a complementului, fără urticarie sau prurit, și care afectează în principal căile aeriene superioare, respectiv laringele [37].

Examinările de laborator sunt nespecifice și pot pune în evidență: citopeni, respectiv anemie, trombocitopenie, leucopenie (care se pot datora infiltrării medulare, hipersplenismului sau distrucției imune), hipercalcemie, hiperuricemie, LDH crescut.

Diagnosticul de certitudine se pune prin biopsie ganglionară, sau a organelor extraganglionare afectate, puncție-biopsie cu ac fin, cu efectuarea examenului histologic, imunohistochimic, citogenetic și molecular.

Evaluarea inițială preterapeutică a pacienților cu limfom non-hodgkinian trebuie să stabilească în primul rând extinerea bolii (stadiul) și interesarea organelor extralimfatice. Pentru aceasta e necesară anamneza și examenul obiectiv complet, examinările de laborator: hemoleucograma completă, probe funcționale hepatice și renale, electroliți, examene virusologice pentru infecția cu virusuri hepatitice B și C, HIV, examinări imagistice: CT, PET/CT. Pentru evidențierea determinărilor extraganglionare sunt necesare evaluarea tractului gastro-intestinal, a sistemului nervos central (SNC), sistemului osos, tractului genito-urinar dacă există manifestări clinice în acest sens.

În tratament sunt utilizate citostatice care pot avea efect cardiotoxic sau pot determina fibroză pulmonară, așa încât o evaluare a funcției cardiace și a probelor funcționale respiratorii sunt necesare înainte de începerea tratamentului.

Tratamentul pacienților cu limfoame non Hodgkiniene este un tratament de specialitate, trebuie efectuat într-un serviciu de hematologie. Tratamentul depinde de tipul limfomului, dacă e indolent sau agresiv, dacă e cu limfocite B sau cu limfocite T, dacă este cu debut ganglionar sau extraganglionar. Astfel în limfoamele cu celule B, în principiu se asociază chimioterapia cu imunoterapie cu anticorpi monoclonali anti CD 20, un antigen specific limfocitelor B: Rituximab, Obinutuzumab. Limfoamele cu celule T CD 30 pozitive beneficiază de tratament cu anticorpi monoclonali anti CD 30: Brentuximab. Limfoamele primare cerebrale se tratează cu doze mati de Metotrexat. Pentru limfoamele non-hodgkiniene care sunt refractare la prima linie de tratament sau sunt în recădere, se instituie tratament citostatic de salvare (DHAP, ICE), urmat de transplant autolog de celule stem periferice, la fel ca în limfoamele Hodgkin refractare sau în recădere. Transplantul allogenic de celule stem sau terapia cu celule T modificate genetic (Cat-T cell) se poate aplica ca un tratament de salvare, dacă pacientul e refractar la celelalte linii de tratament.

O formă particulară de limfom non Hodgkin, cu afectare pulmonară este Granulomatoza limfoidă pulmonară.

Granulomatoza limfomatoidă pulmonară este o limfoptoliferare a limfocitelor B asociată infecției cu virus Epstein-Barr caracterizată prin multiple leziuni pulmonare nodulare. [38] Afecțiunea apare în special la pacienții imunodeprimați, cu sindrom de imunodeficiență ereditară sau dobândită, după transplant allogenic de celule stem, după tratament cu Metotrexat, etc. Cele mai frecvente simptome de debut sunt tusea, dispneea, semnele generale, respectiv febra, transpirațiile, scăderea în greutate, dar pacienții pot prezenta și manifestări cutanate sau neurologice. Examenul obiectiv poate evidenția manifestările cutanate. Radiologic pulmonar se pun în evidență opacități pulmonare nodulare, iar testele funcționale respiratorii pot fi modificate. Diagnosticul de certitudine este diagnosticul histologic care are unele particularități și anume: infiltrat limfoid polimorf, cu infiltrare transmurală a arteriolelor și venulelor și cu arii focale de necroză.

Limfocitele B EBV pozitive exprimă CD 20, deci marker de limfocit B, CD 30 și nu exprimă CD 15.

Diagnosticul diferențial se face cu:

- sarcoidoza, infecțiile fungice (coccidiomicoza sau histoplasmoza care pot da determinări pulmonare sau ale SNC) iar culturile tranșează diagnosticul
- pneumonia limfoidă reactivă, este o proliferare policlonală benignă cu limfocite B sau T care pot fi localizate sau generalizate
- boala Castelmann - este o limfoproliferare care se prezintă cu limfadenopatii și interesări pulmonare cu noduli subpleurali, îngroșarea septelor interlobulare, opacități în sticlă mată și arii de condensare. În jumătate din cazuri se asociază cu infecția cu herpes virus 8.
- limfomul cu celule mari EBV pozitiv-proliferarea este uniformă, cu celule mari, fără celule polimorfe

Această formă de limfom este o afecțiune polimorfă, care poate avea forme indolente, care necesită doar supraveghere hematologică și forme similare ca evoluție și tratament cu limfoamele difuze cu celule mari B.

O altă afecțiune cu interesare pulmonară predominantă este Histiocitoza Langerhans pulmonară.

Histiocitoza Langerhans sau granulomul eozinofilic al plămânului este o boală pulmonară eozinofilică cu debut la vârsta de 20-40 de ani [39]. Simptomatologic se poate manifesta prin pneumorotace spontan sau simptome respiratorii: tuse, dispnee, dureri toracice, astenie, febră. Pacienții pot prezenta manifestări extrapulmonare ca leziuni osoase, diabet insipid datorită leziunilor hipotalamice, leziuni cutanate: papule violacee și/sau leziuni cutanate eczematoide sau seboreice. Examinările de laborator sunt nespecifice iar CT-ul pulmonar pune în evidență opacități reticulare. Diagnosticul de certitudine se stabilește prin biopsia pulmonară sau biopsia leziunilor extrapulmonare.

Tratamentul formelor cu simptomatologie și afectare minimă a funcției pulmonare se rezumă la abandonarea fumatului. Pentru formele simptomatice se recomandă tratament cu glucocorticoizi, sau tratament citostatic cu Cladribină, Citarabină sau Vinblastin. În formele refractare se recomandă transplantul pulmonar.

Determinări pulmonare în alte hemopatii maligne

Foarte rar leucemia acută mieloidă poate debuta ca sarcom granulocitic, adică o tumoră cu celule mieloide foarte nediferențiate (blaști) localizat în diferite organe, printre care și plămânul [40]. Diagnosticul este exclusiv prin examen histopatologic, iar tratamentul este citostatic agresiv, identic cu al leucemiei acute mieloblastice. În evoluție, în scurt timp boala se poate manifesta prin generalizarea afecțiunii și apariția blaștilor în măduva osoasă și sângele medular.

Plasmocitomul solitar extraosos reprezintă un grup de boli caracterizat prin proliferarea unei singure clone de plasmocite monoclonale care iau naștere în structuri extra osoase [41]. Cele mai frecvente localizări sunt la nivelul sferei ORL, dar se pot întâlni și la nivel pulmonar. Neoplaziile plasmocitare se pot prezenta ca leziuni unice (palsmocitomul solitar) sau multiple – mielomul multiplu. Plasmocitoamele solitare extraosoase sunt relativ rare, reprezintă aproximativ 3% dintre malignitățile cu plasmocite. Este foarte important la diagnostic să se excludă o gamapatie monoclonală malignă cu determinări multiple ca mielomul multiplu sau macroglobulinemia Waldenstromm. În cazul plasmocitomului solitar

examinările de laborator nu evidențiază modificări semnificative, hemoleucograma e în limite normale, calcemia, funcția renală sunt normale. CT-ul sau PET-CT-ul nu evidențiază leziuni osteolitice, iar biopsia osteomedulară evidențiază sub 10% plasmocite care nu sunt monoclonale. Tratamentul constă în radioterapie, 40-50 Gy. Bisfosfonații nu și-au dovedit eficiența în acest caz. În cazul leziunilor de mici dimensiuni excizia chirurgucală poate fi o opțiune, completată sau nu cu radioterapie. În mielomul multiplu tratamentul e sistemic, cu chimioterapie, anticorpi monoclonali și/sau transplant de celule stem și prognosticul este mult mai rezervat. Din acest motiv este foarte important diagnosticul diferențial dintre un plasmocitom solitar și mielomul multiplu. În mielomul multiplu agresiv pot să apară pe parcursul evoluției plasmocitoame osoase sau extraosoase care se trateaza concomitent cu boala de bază, cu tratament citostatic agresiv, dar în aceste cazuri prognosticul e foarte rezervat.

4. Alte complicații pulmonare în bolile hematologice

Alte manifestări pulmonare în bolile hematologice pot fi tromboembolismul pulmonar, datorită CID, hemoragiile alveolare datorate trombocitopeniei, CID sau trombopatiilor dobândite asociate unor hemopatii, cum ar fi sindromul von Willebrandt dobândit. Sindromul von Willebrandt dobândit poate apare în policitemia vera cu număr mare de trombocite datorită adsorbției factorului von Willebrandt pe suprafața trombocitelor.

Sindromul de leucostază poate apare în leucemiile acute cu număr mare de leucocite, în leucemia mieloidă cronică sau în leucemia limfatică cronică. Se datorează tulburărilor în microcirculație, inclusiv la nivelul circulației pulmonare și se manifestă prin dispnee, amețeli, cefalee, tulburări de vedere. Tratamentul se face prin leucafereză și/sau citoreducție cu tratament citostatic.

Sindromul de hipervâscozitate poate apare în gamapatiile monoclonale prin sinteza în exces a unei proteine monoclonale, sau în Policitemia Vera prin proliferarea necontrolată a numărului de hematii. Simptomele sunt asemănătoare sindromului de leucostază, iar tratamentul se face prin plasmaferează în cazul gamapatiilor monoclonale și prin flebotomii repetate sau tratament specific în cazul Policitemiei Vera.

Bolile hematologice afectează celulele sanguine și celulele sistemului imun, prin urmare sunt afecțiuni foarte complexe, sistemice, care afectează multe organe și țesuturi concomitent, printre care și aparatul respirator. Pe de altă parte tratamentul acestor afecțiuni este un tratament sistemic, complex, imunosupresor de multe ori cu multe efecte secundare printre care se numără și cele pulmonare.

BIBLIOGRAFIE

1. Choi M. H., Jung J. I., Chung W. D. Acute pulmonary complications in patients with hematologic malignancies. Radiographics2014;34(6):1755-1768
2. Harris B., Geyer A. I. Diagnostic evaluation of pulmonary abnormalities in patients with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplantation. Clin. Chest. Med. 2017;38(2):317-331
3. Harris B., Moraria S. M., Littmann E. R. Gut microbiota predict pulmonary infiltrates after allogeneic hematopoietic cell transpalntation. Am. J. Respir. Crit. Care Med 2016;1964(4):450-463
4. Safdar A, Armstrong D. Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation:neutropenia, humoral and splenic defects. Clin. Infect. Dis. 2011;53(8):798-806
5. Bennett C. L. Djulbegovic B, Norris L. D. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. New Engl. J. Med. 2013;368(12):1131-1139
6. Neuberger S, Mashmeyer G. Update on management of infections in cancer and stem cell transplant patients. Ann Hematol. 2006;85:346-356
7. Leblebjian H, De Angelo D. J, Skirvin J. A et al. Predictive factors for all-trans retinoic acid-related differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. Leuk. Res 2013;37:747
8. BrecciaM, Marzarella L, Bagnardi V et al. Increased BMI correlates with high risk of disease relapse and differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with the AIDA protocols. Blood 2012;119:49
9. Mathews V, George B, Chendarmarai e at al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia:long-term follow-up data. J. Clin. Oncol 2010;28:3866
10. Norsworthy K. J, Luo L, Hsu V et al. FDA Approval Summary:Ivosidenib for relapsed-refractoryacute myeloid leukemia with an Isocitrate Dehydrogenase 1 mutation. Clin. Cancer Res 2019;25:3205
11. Fathi A. t, Di Nardo C. D, Kline J et alDifferentiation syndrome associated with Enasidenib, a selective inhibitor of mutant Isocitrate Dehydrogenase 2:AnalysisPhase ½ study. Jana Oncol 2018;4:1106
12. Di Nardo Cd, Stein AS, Stein E. M et al. Mutant Isocitrate Dehidrogenase1 Inhibitor Ivosidenib in combination with Azacitidine for newly diagnosed acute myeloid leukemia. J. Clin. Oncol 2021;39-57
13. Mc Mahon CM, Canaani J, Rea B et al. Gliternitinib induce differentiation in relapsed and refractoryFLT 3-mutated acute leukemia. Blood Adv. 2019;3:1581

14. Norsworthy K. J, Mulkey F Scott F. C et all. Differentiation syndrome with Ivosidenib and Enasidenib treatment in patients with relapsed or refractory IDH mutated AML. Clin. Cancer res 2020, 26:4280

15. Barber NA, Ganti AK. Pulmonary toxicities from targeted therapies:a review. Target Oncol 2011;6(4):235-243

16. OhnishiK, Sakai F, Kerdoh S, Ohno R. Twenty-seven cases of drug-induced interstitial lung disease associated with imatinib mesylate. Leukemia 2006;20(6);1162-1164

17. Latagliata R, Breccia M, Fava C et all. Incidence, risk factors and management of pleural effusions during dasatinib treatmentin unselected elderly patient with chronic myelogenous leukemia. Hematol Oncol 2013;31(2):363-369

18. Montani D, Bergot E, Gunte S et all. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with dasatinib. Circulation 2012;125(17):2128-2137

19. Al-Anazi KA, Al-Jasser AM, Al-Anazi WC. Infections caused by nontuberculous mycobacteria in recipients of hematopoietic stem cell transplantation. Front. Oncol 2014;4:311

20. Spitzer TR. Engraftment syndrome:double-edged sword of hematopoietic cell transpalnts. Bone Marrow transplant 2015;50-469

21. Omer A, Kim HT, Yalamarti B et al. Entgraftment syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults. Am J. Hematol 2014;89:698

22. Khandelwal P, Mellos-Heineke S Rehman N et al. Cytokine prolfile of entgraftment syndrome in pediatric hematopoieticstem cell transpalnt recipients. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22:690

23. Thompson J, Yin D, D'Sonza A et al. Etanercept and corticosteroid therapy for the treatment of late-onset idiopatic pneumonia syndrome. Biol Blood Marrow Transplant 2017;23:1955

24. Gupta S, Jaim A, Warnek CV et al. Outcome of alveolar hemorhage in hematopoietic stem cell recipients. Bone Marrow Transplant 2007:40:71

25. Seguchi M, Hirabayashi N, Fujii Y et al. Pulmonary hypertension associated with pulmonary occlusive vasculopathy after allogeneic bone marrow transplantation. Transplant 2000;69:177

26. Swerdlow SH, Campos E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health organisation classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016;127:2375

27. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recomandation for initial evaluation, staging and response assessement of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma:The Lugano classification. J. Clin. Oncol 2014;32:3059

28. Klimer B, Gorgen H, Fuchs M et al. impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma:an analysisof international staging definitions. Ann. Oncol 2013;24:3070

29. Connors JH. Risk assessement in the management of newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma. Blood 2015;125:1693

30. Roemer MG, Advani RH, Ligon AH et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alteration define classical Hodgkin Lymphoma and predict outcome. J. clin. Oncol 2016;34:2690

31. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues revised 4-th editionInternational Agency for research on Cancer (IARC);Lyon 2017

32. Savage P, Shaerkey R, Kua T et al. Malignant spinnal cord compression NICE guidance, improvements and challenges. QJM2004 ;107: 277

33. Ernst A, Feller-Kopmen D, Beker HD, Mehta AC. Central airway obstruction. Am J respir Crit care med 2004;162:1278

34. Maisch B, Ristic A, Pankuveit S. Evalation and management of pericardial effusion in patients with neoplastic disease. Prog CardiovascDis 2010;53:157

35. Friedman T, Quencer KB, Kishore SA et al. Malignant venous obstruction: superior vena cava syndrome and beyond. Semin Intervent Radiol 2017;34: 398

36. Honard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. N. Engl J Med 2011 ;364: 1844

37. Zanichelli A, Azin GM, Wu MA et al. Diagnosis, course and management of angioedema in patients with acquired C1 inhibitor Deficiency. J Allergy clin Immunol Pract 2017;5:1307

38. Song JY, Pittaluga S, Dunleavy K et al. Lymphoid granulomatosis-a single institute experience:pathologic findings and clinical correlations. Am JSug Pathol 2015;39:141

39. Allen CE, Ladish S, Mc Clain KL et al. How I treat Langerhans cell histiocytosis. Blood 2015;126:26

40. Bakal RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramendullary acute myeloid leukemia. Blood 2011;118:3785

41. Curry J, O'steen L, Morris CG et al. Long-term outcomes after deffinitive radiation therapy for solitary plasmacytoma. Am J Clin Oncol 2020;43:709

30

AFECTAREA PULMONARĂ ÎN BOLILE RENALE

Ina Kacso

În funcție de patogeneza afectării concomitente renale și pulmonare putem întâlni mai multe situații:

• Afectare prin mecanism patogenetic comun:

– Pulmonar: hemoragie intraalveolară prin capilarită alveolară și/sau hemoragie difuză intraalveolară;

– Renal: sindrom nefritic cu insuficientă renală rapid progresivă, având ca substrat morfopatologic o glomerulonefrită cu proliferare extracapilară (cu semilune).

Acest tip de afectare se întâlnește în:

– Boala Goodpasture

– Vasculite ANCA pozitive

– Alte boli autoimune

– Lupus eritematos sistemic;

– Crioglobulinemie;

– Mai rar în vasculite secundare purpurei Henoch-Schonlein, Bolii Behcet, în sindromul antifosfolipidic, poliartrita reumatoidă.

• Afectare în cadrul aceluiași episod de boală, dar prin mecanisme patogenetice diferite, de ex:

– Pneumonie si glomerulonefrită intrainfecțioasă;

– Uremie si hiperhidratare (edem pulmonar acut);

– Nefroscleroză malignă si edem pulmonar acut;

– Pneumonie si necroză tubulară acută toxică postmedicamentoasă;

– Sepsă cu punct de plecare pulmonar și necroză tubulară acută septică.

• Afectare concomitentă coincidentă: ex descoperirea unei retenții azotate cronice asimptomatice în cursul investigațiilor pentru o patologie pulmonară.

Sindromul pulmo-renal în adevărata sa accepțiune se referă la afectarea concomitentă pulmo-renală prin același mecanism patognetic (fig. 30.1).

Afectarea pulmonară din sindromul uremic

Noțiunea de „plămân uremic" se referă la acumularea de lichid în interstițiul pulmonar, cu posibilitate

• Hemoragie intraalveolară → hemoptizii • Insuficiență respiratorie • Anemie	Sindrom nefritic: • Edeme • Hematurie • Proteinurie 1-2 g/24 ore • Hipertensiune • Insuficiență renală

Fig.30.1.

de progresie spre edem pulmonar. Patogeneza este legată de hiperhidratare, frecvent în condiții de reducere a diurezei dar și de creșterea permeabilității membranelor alveolo-capilare în condiții de uremie. Radiologic aspectul este de „aripi de fluture".

Altă afectare pulmonară frecventă în uremie este pneumonia sau bronhopneumonia, statusul uremic fiind caracterizat prin imunosupresie.

Pleureziile apărute în uremie sunt de asemenea consecința hiperhidratării.

Boala Goodpasture

Boala Goodpasture este afectarea renală și pulmonară mediată de prezența unor autoanticorpi patogeni îndreptați împotriva membranei bazale glomerulare (MBG), care au reactivitate încrucișată cu antigene prezente în membrana bazală alveolară. Terminologia de boală Goodpasture se referă la prezența afectării pulmonare și renale, afectarea renală poate apărea și izolată (sindrom Goodpasture) sau poate precede sau succede pe cea pulmonară [1,2].

Afectarea renală constă într-o glomerulonefrită cu insuficientă renală rapid progresivă, cea pulmonară se manifesta prin hemoragie intraalveolară. Prognosticul este infaust, iar tratamentul are ca scop îndepărtarea anticorpilor circulanți (prin plasmaferează) și împiedicarea sintezei de noi anticorpi (prin imunosupresie).

Epidemiologie

Este o boală rară, afectează între 0.5-2 persoane/million locuitori, cu predominantă masculină (cel puțin în formele cu afectare pulmonară și renală); afectează persoanele adulte și are o distribuție bimodală: tinerii (decada 2-3-a se prezintă mai frecvent cu asocierea de hemoragie intraalveolară și afectare renală, personele mai vârstnice (decada 5-a 6-a) au mai frecvent afectare renală izolată [2-6].

Patogeneza [1,2]

Anticorpii anti MBG sunt de obicei IgG tip 1 și 3 și sunt îndreptați împotriva domeniului noncolagenic NC1 al lanțului alfa3 al colagenului de tip 4; epitopul implicat este criptic în mod uzual și devine detectabil doar în anumite condiții. Afectarea sistemică reflectă distribuirea lanțului alfa 3 al colagenului, cu precadere în MBG și alveolară. Și limfocitele T joacă un rol important în patogeneză, mai ales în proliferarea extracapilară care este caracteristica afectării renale [7].

Etiologia este necunoscută dar sunt documentați factori de risc:

- Care ar putea favoriza expunerea antigenilor pulmonari
  - Expunerea la infecții pulmonare (inclusiv COVID!);
  - Fumatul;
  - Expunerea la hidrocarburi sau gaze toxice.
- Remanierea MBG (de ex. în vasculite ANCA pozitive [8] și/sau glomerulopatia membranoasă [9] ceea ce ar putea duce la favorizarea expunerii epitopilor de pe MBG.

De asemenea, există o susceptibilitate genetică favorizată probabil de anumite haplotipuri HLA- DR care influențează expunerea epitopilor și modalitatea de răspuns din partea limfocitelor T [10].

Tablou clinico-biologic

Manifestările clinice includ un sindrom nefritic cu evoluție rapid progresivă și hemoragia intraalveolară [1,2].

Sindromul nefritic apare în 90% din cazuri, se manifestă prin:

- Insuficiență renală cu evoluție rapid progresivă
- Sediment „activ": hematuria cu hematii dismorfe și cilindri eritrocitari (dovezi că hematuria este de origine glomerulară), uneori însoțită de leucociturie
- Proteinuria 1-2 g cu predominanța albuminuriei
- Edeme
- Hipertensiune.

Substratul morfopatologic este o glomerulonefrită cu proliferare extracapilară (cu semilune). Din cauza leziunilor din MBG conținutul sangvin se extravazează în spațial Bowman. Limfocitele T helper au un rol important prin sinteză de citokine proinflamatorii și de chemoatractanți care sunt responsabili de recrutarea monocitelor și macrofagelor, aceste celule se acumulează în spațiul Bowmann formând „semilune" celulare. Se sintetizează factor tisular și se activează coagularea, se sintetizează citokine care exacerbează recrutarea celulară dar și factori profibrotici (TGF β), ce stimulează recrutarea fibroblastelor și fibroza cu transformarea semilunei celulare în fibrocelulară și apoi fibroasă. Semilunele se pot întinde pe un arc de cerc dar pot să cuprindă și toată circumferința glomerulului. Ca urmare a formării semilunelor ghemul capilar este împins, „sufocat"

cu reducerea lumenului capilarelor și împiedicarea filtrării glomerulare de unde și insuficiența renală. Proliferarea extracapilară este marker de prognostic negativ în orice nefropatie; în boala Goodpasture acest proces este extensiv și apare concomitent, în toți glomerulii [11,12].

Hemoragia intraalveolara vizibilă pe radiografie și CT ca un sindrom de umplere alveolară apare în 25-60% din cazuri și se manifestă clinic prin:

- Tuse și hemoptizii
- Dispnee
- Insuficiență respiratorie.

Rareori manifestările pulmonare apar în absența celor renale.

Diagnostic

Diagnosticul se face pe baza asocierii hemoragiei intraalveolare cu sindrom nefritic cu insuficiența renală rapid progresivă (sindrom pulmo-renal).

Diagnosticul serologic este susținut de determinarea prezenței anticorpilor anti MBG în ser (ELISA sau Western Blot).

O alternativă este punerea în evidență a anticopilor anti MBG prin imunofluorescență în fragmentul de biopsie renală: caracteristică este depunerea liniară de-a lungul MBG în toate ansele tuturor glomerulilor. Biopsia renală se face ori de câte ori nu este contraindicată (după stabilizarea pacientului) deoarece oferă și informații prognostice importante (fig. 30.2).

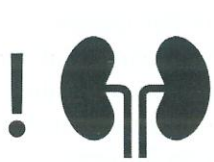
Diagnosticul diferențial se face cu celelalte sindroame pulmo-renale (vezi capitol) și în special cu vasculitele ANCA pozitive care au o prezentare clinico-biologică similară (vezi vasculite ANCA pozitive).

Până la 30% din pacienții cu anticorpi anti MBG au și ANCA (vezi mai sus), de obicei pANCA: se presupune că remanierea MBG din vasculite ar fi responsabilă de expunerea antigenilor împotriva cărora sunt îndreptați anticoprii anti MBG, anticorpii ANCA preced dezvoltarea anticopilor anti MBG8.

Prognostic

Prognosticul este infaust, netratată mortalitatea este apropiată de 100%. Cu terapia actuală s-a redus dramatic mortalitatea în episodul acut iar supraviețuirea la 5 ani s-a ameliorat mult, atingând cifre de 90% [3,13-15].

Prognosticul renal este cu atât mai rezervat cu cât boala este mai avansată. Pacienții care sunt



- Este esențial un diagnostic precoce pentru a stopa procesul de proliferare extracapilară și progresia insuficienței renale!
- Patologia renală poate să nu fie evidentă clinic: edemele pot fi minime sau absente; înainte de stadiul uremic insuficiența renală poate fi asimptomatică!
- Afectarea renală trebuie căutată activ: se cere ***sumar de urină cu sediment***

- Este manifestarea care determină prognosticul vital
- Pot exista hemoragii intraalveolare semnificative înainte de exteriorizare, responsabile de deglobulizare

Fig.30.2.

dependenți de dializă la prezentare, care sunt oligurici sau care au 100% semilune pe biopsia renală au șanse mici de recuperare a funcției renale, în jur de 5%. Astfel de pacienți, dacă nu prezintă afectare pulmonară pot fi tratați conservator.

Prognosticul renal este mai bun la pacienții care au și afectare pulmonară, probabil datorită diagnosticului mai precoce.

Evoluția bolii este în general autolimitată – sinteza de anticorpi patogeni dispare spontan în 6-9 luni și mult mai repede (în săptămâni) la cei tratați [16]. Rarele recăderi raportate sunt la distanță și apar la pacienți care continuă să fumeze sau să fie expuși la substanțe iritante pulmonare [17,18].

La pacienții cu dubla pozitivitate anti MBG și ANCA reversibilitatea leziunilor renale este mai mare, similară cu cea din vasculite dar și riscul de recădere este mai mare [8,18].

Recăderile post transplant renal sunt rare dacă anticoprii erau negativi în momentul transplantului [19].

Tratament [2,20]

Diagnosticul și tratamentul constituie **urgențe**, este imperios necesară îndepărtarea anticorpilor formați și împiedicarea sintezei lor.

Constă în tripla terapie: corticoterapie, imunosupresoare și plasmafereză.

Dacă diagnosticul de certitudine nu se poate face în ziua prezentării dar există suspiciune mare,

Tabel 30.1.

Corticoterapia	Ciclofosfamida	Plasmafereza
• pulsuri de metilprednisolon 1g/zi 3 zile (3g) • ulterior per os 60 mg/kg • reducerea dozelor (la 20 mg la 6 săptămâni) • se continuă 6 luni	• per os 2-3mg/kg • 2-3 luni • până la negativarea persistentă a anticoprilor anti MBG • este necesară profilaxia infecției cu Pneumocystis carinii	• zilnic un schimb de 40-50 ml/kg • substituția se face cu albumină sau/și plasmă proaspătă • la pacienții cu hemoragie intraalveolară și post biopse renală se alege plasmă proaspată congelată pentru a minimiza riscul hemoragic • în general 2-3 săptămâni • până când anticorpii anti MBG nu mai sunt detectabili

se evaluează riscurile (prezența unei infecții active, sângerare) și în absența contraindicațiilor se începe corticoterapia și plasmafereza de urgență.

Aplicarea acestei terapii reușește de obicei să recupereze afectarea pulmonară și să stopeze producerea de noi leziuni renale, cele deja existente nu pot fi însă vindecate. Este o terapie costisitoare și înalt specializată, frecvent intră în discuție și necesarul de hemodializă (tabel 30.1).

La pacienții care nu răspund la terapia de mai sus se poate încerca rituximab ca opțiune de salvare, la pacienții care nu tolerează ciclofosfamida aceasta se poate înlocui cu micofenolat mofetil.

Având în vedere evoluția în general autolimitată nu este necesar tratamentul de menținere a remisiei, odată ce aceasta este obținută.

Pacienții care după 3 luni au persistența anticorpilor anti MBG pot fi eligibili pentru continuarea imunosupresiei cu azatioprină sau micofenolat.

Pacienții cu dublă pozitivitate anti MBG și ANCA se tratează cu inducerea remisiei și menținere, similar ca pacienții cu vasculite.

BIBLIOGRAFIE

1. Charles D Pusey. Anti-GBM (Goodpasture) disease: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate 2020, www.uptodate.com

2. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. Kidney Int 2003; 63: 1164-1177. 864. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12:1162

3. Wilson CB, Dixon FJ. Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. Kidney Int 1973; 3:74-89

4. McAdoo SP, Pusey. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2017; 12(7):1162

5. Savage CO, Pusey CD, Bowman C, et al. Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. Br Med J (Clin Res Ed). 1986; 292(6516):301

6. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. Ann Intern Med. 2001; 134(11):1033

7. Dean EG, Wilson GR, Li M, et al. Experimental autoimmune Goodpasture's disease: a pathogenetic role for both effector cells and antibody in injury.Kidney Int. 2005; 67(2):566

8. McAdoo SP, Tanna A, Hrušková Z, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. Kidney Int. 2017; 92(3):693

9. Jia XY, Hu SY, Chen JL, et al. The clinical and immunological features of patients with combined anti-glomerular basement membrane disease and membranous nephropathy.Kidney Int. 2014; 85(4):945

10. Ooi JD, Petersen J, Tan YH, et al. Dominant protection from HLA-linked autoimmunity by antigen-specific regulatory T cells. Nature. 2017; 545(7653):243

11. Pusey CD. Mechanisms of glomerular crescent formation. UpToDate 2020, www.uptodate.com

12. Singh SK, Jeansson M, Quaggin SE. New insights into the pathogenesis of cellular semilunăs.Curr Opin Nephrol Hypertens. 2011 May; 20(3):258-62

13. Savage CO, Pusey CD, Bowman C, et al. Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. Br Med J (Clin Res Ed) 1986; 292:301

14. Benoit FL, Rulon DB, Theil GB, et al. Goodpasture's Syndrome: A Clinicopathologic Entity. Am J Med 1964;37:424

15. Marques C, Carvelli J, Biard L, et al. Prognostic Factors in Anti-glomerular Basement Membrane Disease: A Multicenter Study of 119 Patients. Front Immunol 2019;10:1665

16. Flores JC, Taube D, Savage CO, et al. Clinical and immunological evolution of oligoanuric anti-GBM nephritis treated by haemodialysis. Lancet 1986;1:5

17. Huart A, Josse AG, Chauveau D, et al. Outcomes of patients with Goodpasture syndrome: A nationwide cohort-based study from the French Society of Hemapheresis. J Autoimmun 2016;73:24

18. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. Ann Intern Med 2001;134:1033

19. Andre A Kaplan, Gerald B Appel, Charles D Pusey. Anti-GBM (Goodpasture) disease: Treatment and prognosis. UpToDate 2020, www.uptodate.com

20. Andre A Kaplan, Gerald B Appel, Charles D Pusey. Anti-GBM (Goodpasture) disease: Treatment and prognosis. UpToDate 2020, www.uptodate.com

31

IMUNODEFICIENȚELE PRIMARE ȘI SECUNDARE

Diana Deleanu

Definitie, epidemiologie, factori de risc, clasificare

Funcționarea normală a sistemului imun este esențială pentru menținerea homeostaziei și a apărării imune antiinfecțioase. Disfuncțiile morfologice și/sau funcționale ale unuia sau ale mai multor componente ale sistemului imun conduc la deficite imune (imunodeficiențe – ID). Acestea pot fi **primare** (**IDP** – reprezintă aproximativ 10% din totalul ID, fiind boli rare) sau **secundare** (**IDS**) (tabel 31.1). IDP se datorează prezenței unor defecte **genetice** (congenitale) (de ex. defectul adenozin deaminaza – ADA la pacienții cu ID severă combinată – SCID, defecte care se moștenesc sau a unor defecte genetice spontane ce apar la embrion, defectele genetice pot afecta oricare dintre componentele sistemului imun. Deficitul imun poate fi **parțial**, când interesează doar anumite populații celulare, factori umorali sau mediatori solubili sau **total**, caz în care are loc afectarea concomitentă atât a răspunsului imun celular cât și a celui umoral. Sunt descrise peste 400 de entități clinice, dar numărul lor crește odată cu identificarea unor noi mutații (până în prezent peste 300 mutații fie de tip loss-of-function – LOF, fie de tip gain-of-function – GOF). Majoritatea IDP rezultă din defecte ereditare ale dezvoltării sistemului imun. Din motive insuficient elucidate, peste jumătate din defectele imune raportate sunt ID umorale. **ID** secundare se datorează unei cauze cunoscute (stări de malnutriție, infecții cronice, diabet zaharat, neoplazii, după radio sau chimioterapie etc) care a influențat negativ funcția sistemului imun și sunt formele cele mai des întâlnite [1].

IDP cuprind un **grup heterogen de afecțiuni** caracterizate prin funcționarea deficitară sau chiar absentă a unuia sau a mai multor componente ale sistemului imun; prevalența raportată fiind de 1/10 000-1/50 000 de nașteri (mai mare pentru deficitul selectiv de IgA 1-2/2000 și rar pentru SCID 1/50 000-200 000) [2].

Diagnostic

Deși tabloul clinic al ID variază în limite largi, majoritatea dintre acestea se exprimă printr-o susceptibilitate crescută pentru infecții, cele mai frecvente sunt cele respiratorii (rinite-sinuzite, otite, pneumonii etc.). Defectul imunității umorale și al sistemului complement favorizează infecțiile bacteriene, piogene, în timp ce în deficitul imun celular se întâlnesc mai frecvent infecțiile virale sau cu bacterii atipice, cu dezvoltare intracitoplasmatică. Rămase netratate, ID au progostic nefast, prin complicațiile infecțioase și asocierea cu afecțiuni autoimune și/sau neoplazii, ele scad speranța de viață cu zeci de ani!

Tabel 31.1. Imunodeficiențe

Imunodeficiențe primare		**Imunodeficiențe secundare**
Clasa de IDP	**Exemple de boli**	
ID combinate (limfocite T și B)	Sindromul Wiskott-Aldrich Ataxia-teleangectazia Imunodeficiența comună variabilă (CIVD) Sindromul hiper-IgE (sindrom Job)	ID datorate vârstei: nou-născut, seniori
Deficit imun preponderent celular (limfocite T)	Sindromul DiGeorge (aplazia timică)	Malnutriție, deficite proteice, de vitamine, minerale În arsuri, în boli pierderi proteice digestive, renale
Deficit imun predominant umoral (limfocite B)	Agamaglobulinemia Bruton Hipogamaglobulinemia tranzitorie a nou-născutului Deficitul selectiv de IgA Deficit selectiv de Ig sau subclase de IgG Sindromul hiper-IgM	Boli cronice metabolice: diabet zaharat, insuficiență renală
ID prin alterarea funcției fagocitare (ale fagocitelor și celulelor NK)	Sindromul Kostmann (neutropenia congenitală). Neutropenia ciclică Boala granulomatoasă cronică Deficitul de aderare al leucocitelor Boala Chédiak-Higashi	Infecții • virale – HIV, CMV, EBV etc; • fungice, • parazitare – malarie; • bacteriene – bruceloză, TBC etc)
IDP ale sistemului complement	Infectii piogene, cu Neisseria, meningogoc, gonococ etc. Boli autoimune Deficit C1-INH – Angioedemul ereditar	Intervenții chirurgicale Splenectomia
Alte defecte ale imunității înnăscute (mutații ale genelor care codifică receptorii toll-like sau alte molecule ale imunității nespecifice)	Infecții cu herpes virus, micobacterii etc.	Tratamente cu efect imunosupresiv: iradiere, chimioterapie, GCS; unele terapii biologice (IFN, blocante ale TNF: AcMo sau etarnecept; AcMo anti-IL-5; etc.) Post-transfuzional Utilizarea constantă de droguri
Anomalii ale reglării imune	Sindromul de polendocrinopatie autoimună asociată cu distrofie ectodermică și candidiază Sindromul X-linkat asociat cu anomalii ale reglării imune și poliendocrinopatii, enteropatie Sindromul limfoproliferativ autoimun	Boli neoplazice (hematologice: mileom, limfom, leucemii sau cu altă etiologie)

ID pot debuta la orice vârstă, iar diagnosticul pornește de la un indice de suspiciune clinică și este confirmat prin anumite teste de laborator. Unele dintre IDP au asociate și alte anomalii (osoase, neurologice – sindromul hiperIgE, ataxia teleangetaxia) deoarece defectul genetic afectează funcția mai multor celule. Unele IDP au defectul genetic ce influențează maturarea, funcția completă a limfocitelor T, manifestarea clinică apare precoce (diagnostic în perioada de sugar, a copilăriei mici) și frecvent

sunt incompatibile cu viața, decesul apare la 1-2 ani (SCID). Mutațiile genetice se pot transmite autosomal recesiv (sindromul limfocitelor nude) sau dominant (sindromul DiGeorge), alte mutații sunt prezente pe cromozomul X (SCID – X linkat), iar afecțiunea apare numai la sexul masculin, femeile fiind doar carrier. Aceeași formă clinică de boală (fenotip) poate fi produsă de mai multe tipuri de mutații genetice (de ex. SCID poate fi produs prin mutația IL-2R – cu transmitere X-linkată sau de mutația ADA cu transmitere autosomală recesivă).

Infecțiile recurente reprezintă criteriul clinic major al ID. Manifestările clinice frecvent întâlnite la indivizii afectați sunt prezentate în tabelul 31.2. Criteriile majore de diagnostic sunt: frecvența crescută a infecțiilor (bacteriene, virale, micotice, parazitare), severitatea crescută a acestora, durata prelungită a infecțiilor, apariția unor complicații sau manifestări neașteptate, răspunsul incomplet la tratament (în sensul unor remisiuni parțiale ale episoadelor infecțioase), frecvența mare a infecțiilor cu agenți oportuniști. Autoimunitatea este întâlnită la aproximativ 25% din pacienții cu ID. Toți pacienții cu istoric personal de infecții frecvente, precum și la cei cu istoric familial sau cu cauze posibile de ID, chiar și în absența criteriilor clinice, trebuie investigați în sensul unui deficit imun [2, 3].

Examenul obiectiv al pacientului la care se suspectează un deficit imun poate aduce indicii asupra naturii defectului imun. Cu toate acestea, un examen clinic care nu aduce date patologice nu exclude diagnosticul. Examenul obiectiv trebuie să includă: *înălțimea și greutatea* (retardul staturo-ponderal la copil poate fi un indiciu obișnuit); *cavității bucale* (periodontita poate fi semn al unui defect al neutrofilelor; candidoza faringiană poate fi întâlnită la copiii de vârstă mică, însă prezența acesteia după vârsta de 1 an poate indica un defect imun mediat celular – SCID, IPEX, DiGeorge, sindrom Wiskott-Aldrich, APECED); *examenul ORL* (infecții, anomalii faciale în sindromul DiGeorge); *examenul sistemului ganglionar* (absența sau hipertrofia ganglionilor limfatici periferici; examen cutanat (teleangiectazii la nivelul conjunctivei oculare, asociate cu ataxie în sindromul ataxie-telangiectazie) etc.

Examenul aparatului respirator este extrem de important deoarece majoritatea infecțiilor se cantonează la acest nivel (pneumonii – inclusiv cu germeni oportuniști precum *Pneumocystis*) și mulți dintre pacienții imunocompromiși sunt diagnosticați după repetate infecții respiratorii: prezența ralurilor ronflante, crepitante și a wheezing-ului sugerează complicații ale bolii respiratorii cronice (exemplu: bronșiectazii consecutive infecțiilor frecvente) [4].

Evaluarea paraclinică este ghidată de istoricul clinic și de datele oferite de examenul fizic. Aceasta poate cuprinde [3, 4]:

- ***Hemoleucograma***: Leucopenie, limfopenia, neutropenie. Trombocitopenia este întâlnită în boala Wiskott-Aldrich. Acolo unde este cazul, trebuie exclusă infecția cu HIV.
- ***Funcția pulmonară***: deficitul imun conduce în timp la alterarea funcției pulmonare. Probele funcționale ventilatorii și capacitatea de difuzie trebuie evaluate chiar și atunci cand nu există date patologice la explorările imagistice.
- ***Nivelul seric al imunoglobulinelor***: confirmă prezența a-/hipogamaglobulinemiei, deficitul imun al unor clase și/sau subclase de Ig, sau creșterea nivelului IgM (sindromul hiperIgM) și al IgE (sindromul Job).
- ***Evaluarea sintezei de anticorpi***: se face prin evaluarea răspunsului la proteine sau la antigene polizaharidice, atunci când se suspectează o ID umorală
- ***Imunofenotiparea limfocitară*** oferă date importante privind numărul și funcția LT și LB, a subpopulațiilor LT, precum și a celulelor NK.
- ***Funcția neutrofilelor***: testul „burst" (pozitiv în anaomalii ale macrofagelor).
- ***Evaluarea sistemului complement*** prin determinarea activității C' total hemolitic (CH50); a componentelor sistemului C' (C2, C3, C4, C1-INH – cantitativ și funcțional).
- ***Alte teste***: teste genetice – pentru confirmarea unei IDP, inclusiv screening la naștere.

Diagnosticul diferențial se face cu alte efecțiuni ce evoluează cu infecții, și, de asemenea între cele doua forme de ID (există sau nu defect genetic, respectiv o situație/boală generatoare de anomalii, ale funcției sistemului imun).

Tabel 31.2. Imunodeficiențele – manifestări clinice

Manifestări clinice majore	Infecții recurente ale tractului respirator (sinuzite, pneumonii, bronșite, otite) Infecții bacteriene severe Infecții trenante, cu răspuns incomplet sau nul la tratament Complicații infecțioase neobișnuite (osteomielită, meningită, encefalită, determinări septice intraparenchimatoase)
Manifestări clinice frecvent întâlnite	Retard staturo-ponderal/subpondere/curba ponderală descendentă Sindrom febril intermitent Infecții cu germeni neobișnuiți Erupții cutanate, abcese cutanate necrotice, eczemă cronică, pioderma, telangiectazii Candidiază trenantă Fenomene de autoimunitate (tiroidită, vitiligo, anemie pernicioasă, anemie hemolitică, trombocitopenie) Sindrom diareic, sindrom de malabsorbție Hipoacuzie secundară otitei cronice
Alte manifestări posibile	Colangită sclerozantă Sindrom ganglionar Hepato- și/sau splenomegalie Infecții virale severe (virusul varicelo-zosterian, herpes simplex) Encefalită cronică Meningită recurentă Pioderma gangrenosum Detașarea tardivă a cordonului ombilical Stomatită cronică Bronșiectazii Granuloame Boli limfoproliferative Conjunctivită cronică

Tratament

Tratamentul ID vizează [1, 4]:

- ***Terapia infecțiilor acute***, agresiv, cu antibiotice cu spectru larg de acțiune și tratament simptomatic, după caz (AINS, expectorante, mucolitice ș.a.)
- ***Terapia profilactică***, cu antibiotice, poate aduce beneficii în anumite ID, precum boala granulomatoasă cronică. Nu există un consens în ce privește administrarea de antibiotice profilactic la pacienții cu CVID sau la cei cu XLA.
- ***Suprimarea cauzei*** atunci când este posibil (tratamentul infecțiilor, suspendarea sau reducerea dozelor pentru imunosupresoarelor etc.).
- ***Terapia substitutivă cu imunoglobuline*** intravenoase sau subcutanate (simple sau facilitate) reprezintă tratamentul de primă linie în ID prin deficit de anticorpi. Terapia substitutivă (este o terapie biologică) se face cu produse plasmatice de Ig, care conțin predominant IgG (dar și cantități reduse de IgA și IgM), în concentrații suficiente pentru a preveni sepsisul și pentru a reduce riscul de infecții severe. Doza se ajustează în funcție de greutate și răspunsul la tratament. Scopul terapiei este normalizarea nivelul seric a IgG (> 600 mg/dl), care coincide cu scăderea semnificativă a riscului de infecții și a complicațiilor acestora, urmată de creșterea speranței de viață. Pentru IDP tratamentul este pentru întreaga viață, pentru IDS este pe o perioadă de 6-18 luni (în funcție de evoluția pacientului). Reacțiile adverse posibile ale terapiei substitutive

cu Ig include manifestările nespecifice, legate de infuzie (frison, cefalee, vărsături - acestea survin, în general, cu ocazia primelor administrări și dispar pe măsura continuării tratamentului). Uneori, impun reducerea ratei de infuzie. Rar, terapia substitutivă asociază manifestări severe, ce pot îmbrăca forma șocului anafilactic și trebuie abordate ca atare.

- ***Terapia specifică*** a imunodeficiențelor celulare cuprinde *transplantul de măduvă osoasă/celule stem, terapie genică*, atunci când defectul genetic este definit; *terapie substitutivă* (administrare de ADA), *terapie cu citokine* (G-CSF e utilizat în neutropenia congenitală severă, neutropenia ciclică, IFN-gamma în boala granulomatoasă cronică). Această terapie include și tratamentul angioedemului ereditar (administrare de C1-INH uman sau recombinant sau blocanți ai cascadei bradikinină/kalicreină: icatibant, ecallantide, lanadelumab).

Există studii ca anumite substanțe pot crește răspunsul imun: unele sunt produși naturali indispensabili organismului (vitamina D3, seleniul, vitamina C, zincul etc), altele sunt produse de sinteză cu rol de imunostimulare nespecifică (izoprinozin). Unele terapii alternative revendică efecte imunostimulative, dar care nu au fost demonstrate științific.

Evoluție, complicații, prognostic

Evoluția pacientului cu ID depinde de afecțiune și tratament. Decesul este mai frecvent prin infecții severe și poate apare precoce (la vârsta de sugar pentru IDP severe, combinate) sau pacienții pot supraviețui până la maturitate (trebuie totuși subliniat că speranța de viață scade cu decenii odată cu prezența ID). La cei ce supraviețuiesc crește riscul de boli autoimune și boli maligne (mai ales hematologice).

În concluzie la pacient cu infecții severe, frecvente sau la cei care au o afecțiune/situație cu risc, trebuie luată în considerare posibila ID, iar aceasta, odată diagnosticată trebuie tratată corespunzător (antibiotice, substituție cu Ig etc.).

BIBLIOGRAFIE

1. Mahdaviani, Seyed Alireza, Rezaei, Nima (Eds.). Pulmonary Manifestations of Primary Immunodeficiency Diseases, 2019, Springer Nature, Elveția
2. Peakman M., Vergani D. Basic and Clinical Immunology – 3rd Ed, 2009 Churchill Livingstone
3. Chapel H, Mansel H, Misbah S, Snowden N. Essentials and Clinical Immunology 6th Ed, 2014 John Wiley & Sons
4. Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, eds. Primary Immunodeficiency Diseases. A molecular and genetic approach. 2nd ed., 2007, Oxford University Press

32

TABAGISMUL CRONIC

Nicoleta Ştefania Motoc

Introducere. Consumul de tutun este o importantă cauză de morbiditate şi mortalitate, ce poate fi prevenită, în lumea întreagă. Conform Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii fumatul ucide până la jumătate dintre consumatori, adică mai mult de 8 milioane de persoane. Mai mult de 7 milioane de decese sunt ca urmare a consumului direct de tutun, în timp ce 1,2 milioane de decese sunt nefumătorii expuşi fumului de ţigară (fumatul pasiv). Peste 80% dintre fumători locuiesc în ţările cu venituri mici şi moderate, accentuând sărăcia existentă în aceste zone îngreunând şi mai mult povara bolii [1]. Populaţia din zonele defavorizate (mai ales copii) lucrează la ferme de tutun fiind expuşi unei alte patologii induse de tabac: boala crescătorilor de tutun („green tobacco sickness").

În Europa anual decedează 700.000 de oameni din cauza afecţiunilor cauzate de fumat. Speranţa de viaţă a fumătorilor este cu zece ani mai redusă decât cea a unui nefumător, în timp ce jumătate dintre fumători pierd 20 de ani de viaţă sănătoasă înainte de a muri de o boală cauzată de tutun. Tutunul se poate consuma în forme variate: ţigări, ţigarete, trabucuri, narghilea, ţigări de foi, tutun de rulat, bidis (tutun înfăşurat într-o frunză de tendu sau temburni, plante originare din Asia) şi kreteks (denumite şi ţigări cu cuişoare – sunt importate din Indonezia şi conţin de obicei un amestec de tutun, cuişoare şi alţi aditivi) [2]. Fumatul de ţigarete este cea mai frecventă formă de consum a tutunului, însă toate formele de tutun sunt dăunătoare pentru sănătate şi nu există o limită de siguranţă de consum. Narghileaua, de exemplu, are aceleaşi efecte nefaste asupra sănătăţii ca şi fumatul de ţigări însă este frecvent subestimat de utilizatori [1]. Consumatorii de produse tabagice fără fum (tutunul de mestecat) neglijează de asemenea faptul că aceste produse conţin toxine ce favorizează dezvoltarea diferitelor forme de cancer (cap, gât, esofag şi cavitate bucală).

Costurile economice generate de consumul de tutun sunt foarte mari şi includ atât costurile îngrijirilor medicale necesare bolilor cauzate de fumat, cât şi cele ce apar în urma pierderilor resurselor umane ca urmare a îmbolnăvirilor.

Dependenţa de tutun sau tabagismul cronic. Tabagismul cronic presupune consumul zilnic, de lungă durată, a produselor pe bază de tutun (ţigări, trabucuri, ţigări indiene, tutun de mestecat, pipe etc.), fără a avea capacitatea de a putea opri fumatul oricând, atunci când se doreşte acest lucru (adicţie/dependenţă). Trebuie subliniat că dependenţa de tutun este **O BOALĂ**, nu un obicei, viciu, plăcere, sau o alegere a unui stil de viaţă. Factorul etiologic al dependenţei de tutun îl reprezintă **nicotina** [2].

Nicotina este un alcaloid natural aflat în tutun. Este absorbit cel mai des din țigarete și fumul acestora, însă se găsește și în tutunul de mestecat, pipe, trabucuri, țigarete electronice precum și în unele insecticide, de unde poate fi inhalată accidental.

Concentrația nicotinei în timpul fumatului este între 10-50 ng/L, iar timpul de înjumătățire este de aproximativ 2 ore. Până la 90% din nicotină este metabolizată la nivel pulmonar, hepatic și nu în ultimul rând, renal. Aproximativ 17% din nicotină este excretată nemodificată prin urină. Rata de excreție este dependentă de pH-ul urinar, aceasta fiind mai mică dacă urina are un pH alcalin.

Nicotina se găsește în laptele femeilor care alăptează în concentrații asemănătoare ca și cele din plasmă [3]. Principalul metabolit al nicotinei, cotinina, are o concentrație plasmatică de 10 ori mai mare decât a nicotinei și un timp de înjumătățire de 15 până la 20 de ore acesta fiind și motivul pentru care cotinina este folosită ca biomarker al expunerii la nicotină. Există o variabilitate interindividuală a concentrației plasmatice a nicotinei precum și a cotininei printre persoanele care consumă doze similare de nicotină. Aceasta ține de viteza de metabolizare a celor două substanțe la nivelul citocromului P450. Nicotina este metabolizată inițial de către enzima hepatică a citocromului P450 2A6 (CYP2A6).

Au fost descrise un număr mic de gene, variante ale acestei enzime, dintre care majoritatea sunt asociate cu un metabolism mai lent al nicotinei. La anumite persoane au fost descrise deleții ale genelor care metabolizează nicotina lent și generează cotinina. Implicația clinică a acestei paticularități farmacocinetice este faptul că din punct de vedere genetic, fumătorii care metabolizează mai lent nicotina, tind să fumeze mai puține țigări pe zi și sunt capabili să renunțe mai ușor la fumat comparativ cu cei care metabolizează nicotina mai repede. Trebuie avut în vedere și faptul că la fumătorii activi are loc o metabolizare scăzută a anumitor medicamente precum: clozapina, flecanaida, fluvoxamina, imipramina, irinotecan, olanzapina, propranolol și teofilina. În cazul administrării în doze obișnuite pot apărea reacții adverse ale medicamentelor anterior enumerate, chiar fenomene de supradozaj astfel încât la aceste medicamente ar trebui scăzută doza la fumători.

Există totodată o creștere a absorbției subcutanate a insulinei la fumătorii activi, motiv pentru care ar trebui administrate doze mai mici [4].

Principalul motiv pentru care o persoană simte nevoia de a fuma zilnic, devenind astfel fumător cronic, este din cauza apariției dependenței la nicotina conținută în tutun. Drog capabil să inducă o dependență cel puțin la fel de puternică precum heroina sau cocaina, nicotina, substanță cu proprietăți psihoactive, este cea care îl determină pe fumător să dorească țigara zi de zi, să nu poată opri fumatul la fel de ușor precum l-a inițiat și să aibă simptome fizice și psihice la întreruperea fumatului.

Mecanismul de inducere a **dependenței la nicotină** se bazează pe proprietatea acesteia de a se fixa la nivelul receptorilor acetilcolinici $\alpha 4\ \beta 2$ de la nivelul sistemului nervos central unde produce o creștere a concentrației de noradrenalină în nucleus accumbens și locus coeruleus, provocând senzații de stimulare psiho-intelectuală, pe care individul le resimte ca agreabile [3].

Nicotina ajunge în circulația cerebrală prin plămân și cavitatea bucală în șapte secunde. Concomitent se declanșează un mecanism, adaptativ ce duce la desensibilizarea receptorilor nicotinici și totodată creșterea numărului acestora, accentuând nevoia pentru următoarea țigară. Această stimulare continuă cauzată de consumul de tutun conduce la un consum cronic astfel, cu timpul consumatorul de tutun va trebui să-și crească doza de nicotină, respectiv cantitatea de tutun administrată, pentru a simți din nou la fel de intens, aceleași senzații agreabile de stimulare psiho-activă ca la începuturile consumului.

Pe de altă parte dacă fumătorul oprește consumul uzual de tutun, se pot instala **simptome de sevraj**. În consecința după o perioadă de adaptare fumătorul va avea nevoie de doza zilnică de nicotină pentru a se simți într-o stare neutră. Această adaptare morfologică survenită în sistemul nervos central corespunde dezvoltării unei dependențe fizice. Pe lângă dependența fizică apare și una psihică, consumul reiterat de produse din tutun poate deveni o obișnuință. Contactele sociale, situațiile asociate cu o anumită rutină cotidiană, pot favoriza obiceiul de aconsuma tutun. După un anumit timp, acest obicei

se ancorează deplin în tabloul zilnic, iar când, din variate motive nu este posibil a se satisface obișnuința de a fuma, survin simptome de lipsă a nicotinei, de tipul nervozității, agitației, chiar agresivitate [3,5].

Persoanele care au început să fumeze din adolescență au un nivel de dependență mai ridicat decât fumătorii ocazionali sau fumătorii care au început să fumeze când erau adulți. Prin efectul sau psiho-activ, nicotina oferă fumătorilor nevoia acută de țigări, făcându-i în același timp pe aceștia să le fie aproape imposibil sa renunțe la fumat, mai mult decât atât, le provoacă simptome fizice si psihice în momentul în care se abțin de la fumat [5].

Asemeni oricărei dependențe, dependența de nicotină induce fumătorului dorința de a resimți efectele farmacologice ale nicotinei și de a evita posibilele fenomene de sevraj și asocierile lor condiționate, pozitive (nicotina produce o stimulare psihoactivă) sau negative (disconfortul generat de absența nicotinei).

Conform **Organizației Mondiale a Sănătății** o persoană este considerată dependentă de nicotină atunci când îndeplinește simultan cel puțin 3 din următoarele condiții [6]:

- dorință puternică, compulsivă de a consuma tutun, care este mai evidentă atunci când persoana dorește să renunțe sau să controleze consumul
- dificultate în a controla comportamentul vis-a-vis de consumul de tutun în termeni de inițiere, stopare, nivel de consum
- stare de sevraj simptomatic la reducerea sau oprirea consumului de tutun; pentru a ușura/elimina aceste simptome, subiectul trebuie să reia fumatul
- semne de toleranță: sunt necesare doze din ce în ce mai mari de tutun pentru a obține efectul original care era atins la doze mici la începuturile consumului
- neglijarea progresivă a consumurilor/plăcerilor/intereselor alternative, ca urmare a abuzului de substanță psihoactivă, timpului alocat procurării substanței sau refacerii după efectele sale negative.
- persistența consumului în ciuda efectului dăunător certificat.

Sindroamele de dependență se referă la un ansamblu de fenomene fizice, psihologice, comportamentale și cognitive, în care consumul unei substanțe (în cazul de față, tutunul) devine o prioritate pentru persoana respectivă, defavorizând alte comportamente care, în trecut, aveau o valoare mai mare pentru acea persoană. Așa cum am arătat nicotina dă atât dependență fizică, cât și psihică. Fumând, oamenii nu numai că își introduc nicotină în organism și astfel mențin sau cresc dependența de tutun, dar totodată, se expun la numeroase boli grave – multe dintre ele chiar fatale – provocate de constituenții toxici din tutun.

Fumatul unei țigări produce trei tipuri de curenți:

- curentul primar inhalat de fumător
- curentul secundar/lateral la capătul incandescent al țigării (inhalat de cei din jurul fumătorului – fumat pasiv)
- curentul terțiar exhalat direct de fumător.

Fumul de țigară conține, pe lângă nicotină până la 4000 de produși toxici, multi cancerigeni precum gudronul, toluen, cadmiu, monoxid de azot, nitrozamine. Diametrul mediu al particulelor din fumul de țigară este de 0,3 microni ceea ce le permite să ajungă la nivelul alveolelor pulmonare de unde trec în sânge declanșând fenomene inflamatorii, cu rol în etiopatogenia trombozelor arteriale. Odată acceptată ca boală, dependența de tutun trebuie tratată ca atare prin diagnostic precoce și inițierea terapiei [7].

Consecințele fumatului asupra organismului. Bolile induse de fumat

Fumatul reprezintă prima cauză de mortalitate ce poate fi evitată din lumea întreagă. Mai mult de jumătate dintre fumători mor prematur datorită unei boli induse de fumat [19].

a) *Fumatul și cancerele*

Unul din patru cancere au ca și factor etiologic fumatul: cancerele de căi aeriene superioare, cavitate bucală, esofag, de pancreas, rinichi, vezică (fig. 32.1). De departe însă, cel mai frecvent cancer asociat fumatului este cancerul de plămâni (90% din cancerele pulmonare sunt legate de fumat). Fumatul, chiar și cel pasiv, crește riscul de dezvoltare a cancerului pulmonar cu până la 30%.

b) *Fumatul și bolile cardio-vasculare*. Fumatul crește riscul de a dezvolta boli cardio-vasculare cu până la 20%, în timp ce doar fumatul pasiv crește

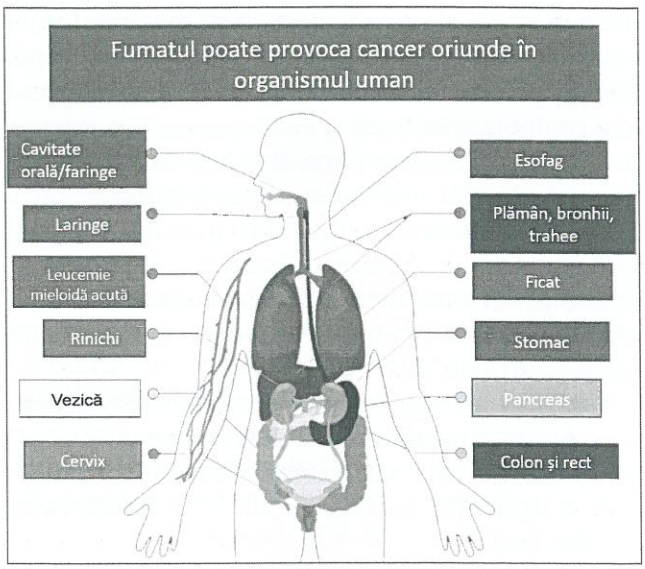


Fig.32.1. Cancerele induse de fumat [după 8 adaptat]

cu 20-30% riscul relativ de deces printr-o boală cardio-vasculară. Afecțiunile cardio-vasculare cel mai frecvent asociate cu fumatul sunt: cardiopatia ischemică, arteritele, hipertensiunea arterială, accidente vasculare cerebrale.

Mecanismele prin care fumatul favorizează dezvoltarea bolilor cardiovasculare sunt:

- acțiunea directă a fumul de țigară asupra endoteliului vascular (particulele foarte fine sunt capabile să treacă prin membrana alveolo-capilară- vezi mai sus); acestea antrenează disfuncții ale endoteliului favorizând agregarea parchetară.
- indirect, prin produșii de combustie: *monoxidul de carbon* ce are o afinitate mult mai mare pentru hemoglobina decât oxigenul și se fixează de aceasta inducând hipoxemie. Hipoxemia persistentă predispune la apariția leziunilor endoteliale.

c) *Fumatul și bolile respiratorii.* După cancer, a doua cea mai frecventă boală pulmonară asociată cu tabagismul cronic este bronhopneumopatia obstructivă cronică.

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC)

BPOC este o boală respiratorie prevenibilă și tratabilă ce se caracterizează prin simptome respiratorii persistente și sindrom obstructiv, secundare anomaliilor de la nivelul căilor aeriene și parenchimului pulmonar ca urmare a expunerii la noxe respiratorii. De departe cel mai important factor etiologic al BPOC-ului este fumatul. Este o importantă cauză de morbiditate și mortalitate, fiind a 3-a cauză de deces în lumea întreagă. Conform Organizației Mondiale a Sănătății în 2019 BPOC-ul a cauzat 3.23 milioane de decese în întraga lume, peste 80% în țările sărace [9]. Simpla prezență a BPOC crește de 3 ori riscul ca un pacient să dezvolte cancer bronho-pulmonar. Alături de diagnosticul precoce și inițierea terapiei, renunțarea la fumat reprezintă o componentă importantă în managementul pacienților cu BPOC.

Astmul

Fără a fi implicat direct în etiologia Astmului, fumatul are însă un impact important asupra evoluției acestuia. Fumatul, atât cel activ cat și cel pasiv, reprezintă un factor de risc pentru exacerbări, contribuind la lipsa de control a astmului. Mai mult decât atât, astmaticii fumători evoluează mult mai rapid spre un sindrom obstructiv fix, spre astm-BPOC overlap- fiind pacienții ce au atât caracteristici de Astm cât și de BPOC. Aceștia au exacerbări mai frecvente, prezintă mai frecvent bronșiectazii, precum și complicații cardio-vasculare [10].

Pneumopatiile interstitiale difuze asociate cu fumatul

Pneumopatiile interstițiale difuze reprezintă un grup heterogen de boli respiratorii ce pot afecta parechimul pulmonar, căile aeriene și vasele. Mecanismele prin care fumatul participă la apariția bolilor pulmonare interstițiale sunt multiple și frecvent se întrepătrund: acumularea exagerată de celule inflamatorii (macrofage, neutrofile și celule Langerhans) în căile respiratorii mici, spațiile aeriene distale și interstițiul, stimularea producției factorului de creștere și transformare beta 1 (TGF-β1), un mediator central cu rol crucial în dezvoltarea fibrozei pulmonare, scurtarea telomerilor precum și dereglarea autofagiei [11].

Pe lângă rolul psihostimulant, nicotina accentuează deteriorarea celulelor epiteliale și endoteliale, stimulează producerea și eliberarea de TGF-β1, crește recrutarea celulelor inflamatorii, producerea de specii reactive de oxigen si stimulează producția de colagen.

Bolile interstiţiale pulmonar induse de fumat sunt:

a) ***Pneumopatia interstiţială descuamativă (descuamative interstitial pneumonia).*** Pneumopatia interstiţială descuamativă asociată cu fumatul, apare în general la bărbaţi în decada 4-6 de viaţă. Tabloul clinic este dominat de tuse şi dispnee, însă frecvent se aud raluri crepitante la auscultaţia pulmonară, iar hipocratismul digital este prezent la până la 50 % dintre pacienţi. Diagnosticul se pune cu ajutorul computer tomografiei de înaltă rezoluţiei (HRCT) (fig. 32.2) şi fibrobronhoscopiei cu lavaj, la un pacient fumător. Renunţarea la fumat este o componentă importantă a tratamentului, însă frecvent este necesară şi corticoterapia.

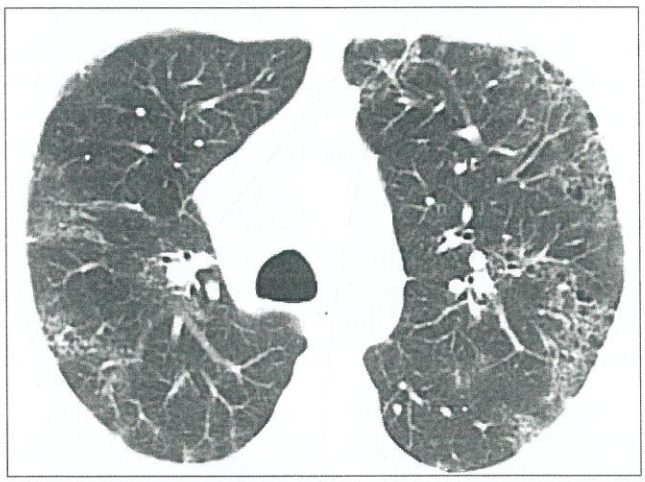


Fig.32.2. HRCT unui pacient cu pneumonie interstiţială descumativă. Se pot observa zone de sticlă mată diseminate bilateral, mai mult sau mai puţin simetrice. Se observă dispoziţia sub-pleurală a leziunilor. Leziunile sunt localizate cu precădere în câmpurile pulmonare mijlocii şi inferioare. Sursa imaginii [18]

b) ***Bronşiolita respiratorie-boală pulmonară interstiţială*** (Respiratorie bronchiolitis – interstitial lung disease- RB-ILD) – cel puţin în teorie poate fi identificată la toţi fumătorii activi şi la jumătate dintre foştii fumător. Este practic un marker imagistic/ histologic al statusului de fumător.

Tabloul clinic este nespecific, fiind dominat de tuse şi dispnee, şi de obicei este o descoperire incidentală în urma efectuării unui CT torace [12] – fig. 32.3. Sistarea fumatului este de obicei suficientă pentru remiterea/stabilizarea leziunilor pulmonare. Prognosticul este în general unul bun.

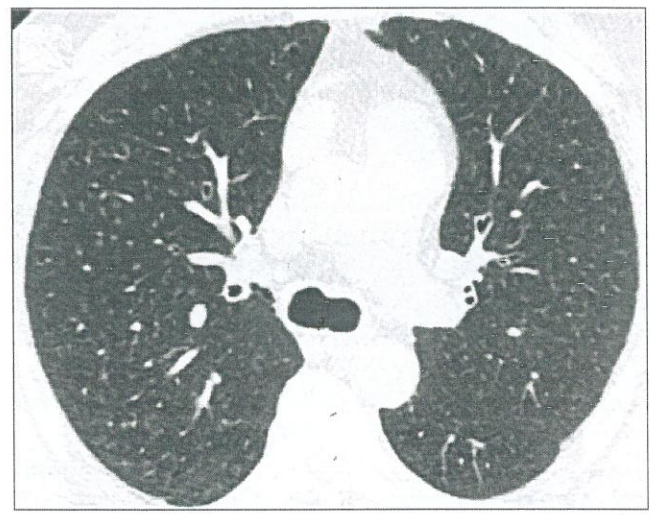


Fig.32.3. CT de torace: Bronşiolită respiratorie- boală pulmonară interstiţială (sursa imaginii: Sousa et al. Insights into Imaging) [13]. Se pot observa nodulii centrolobulari şi bronşii cu pereţi ingroşaţi. De obicei leziunile sunt la nivelul lobilor superiori şi se poate asocia cu emfizemul centrolobular

c) ***Histiocitoza X – Histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans***. Este o boală pulmonară chistică, apare în peste 90% din cazuri la fumătorii activi cu vârste între 20-40 ani. HRCT de torace pune în evidenţă leziuni chistice cu diamentru peste 10 mm, neregulate, localizate la nivelul lobilor superiori şi micronoduli pulmonari (fig. 32.4).

d) ***Fibroza pulmonară idiopatică/Fibroză pulmonară idiopatică asociată cu emfizem***

Fibroza pulmonară idiopatică este o boală pulmonară cronică progresivă. Apare de obicei la pacienţii în a şasea decadă de viaţă, sex masculin, foşti fumători. Tabloul clinic este dominat de dispneea progresivă de efort (cel puţin 6 luni) şi tuse seacă accentuată la efort.

Diagnosticul presupune coroborarea aspectului CT – pattern UIP – usual interstitial pneumonia, cu lavajul bronşiolo-alveolar (LBA) şi/sau biopsia pulmonară în absenţa altor cauze de fibroză pulmonară

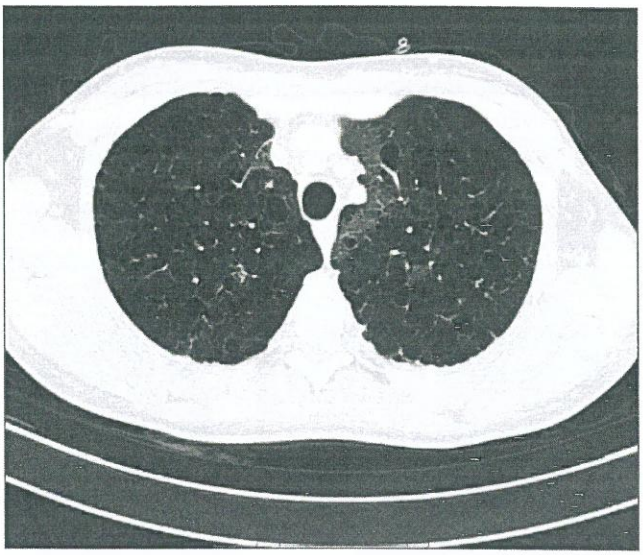


Fig.32.4. HRCT de torace al unui pacient cu histiocitoza X. Sursa imaginii: Departamentul de Radiologie, Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello", Cluj Napoca

(fig. 32.5). Atunci când pe CT se constată prezența leziunilor emfizematoase la nivel apical- în absența BPOC-ului, cu leziuni de fibroză în regiunile bazale și cu hipertensiune arterială concomitentă vorbim de fibroză pulmonară overlap cu emfizem (combined pulmonary fibrosis and emphysema).

Fumatul și sarcina. Fumatul în timpul sarcinii crește riscul de avorturi spontane, nașteri premature și riscul de sarcini extrauterine. De asemeni are impact și asupra produsului de concepție atât în timpul sarcinii (încetinește creșterea intrauterină) cât și post-partum (crește riscul de moarte subită la sugar). Fumatul pasiv crește riscul infecțiilor ORL și pulmonare la sugar și la copil mic [19].

Renunțarea la fumat trebuie să reprezinte o componentă obligatorie a asistenței medicale acordate femeilor însărcinate fumătoare. Se impune evitarea expunerii active și pasive la fumul de tutun, date fiind pericolele dovedite asupra sănătății mamei și fătului și potențialele complicații în evoluția sarcinii și a nașterii [3]. Atunci când sunt însărcinate multe femei devin mult mai motivate să renunțe la fumat, în consecință, trebuie să fie încurajate în acest sens cu ocazia fiecărei vizite medicale. Se recomandă ca renunțarea să se facă dintr-o dată și nu treptat.

Am enumerat doar câteva dintre multiple consecințe negative ale fumatului asupra sănătății, dar pacienții fumători trebuie evaluați constant și sfătuiți permanent să renunțe la fumat.

Consecințele renunțării la fumat

Renunțarea la fumat, are, alături de beneficiile evidente asupra stării de sănătate și consecințe, să le spunem, mai puțin plăcute însă controlabile ce trebuiesc avute în vedere și discutate cu bolnavul în vederea găsirii unei soluții. Printre cele mai frecvente sunt [14]:

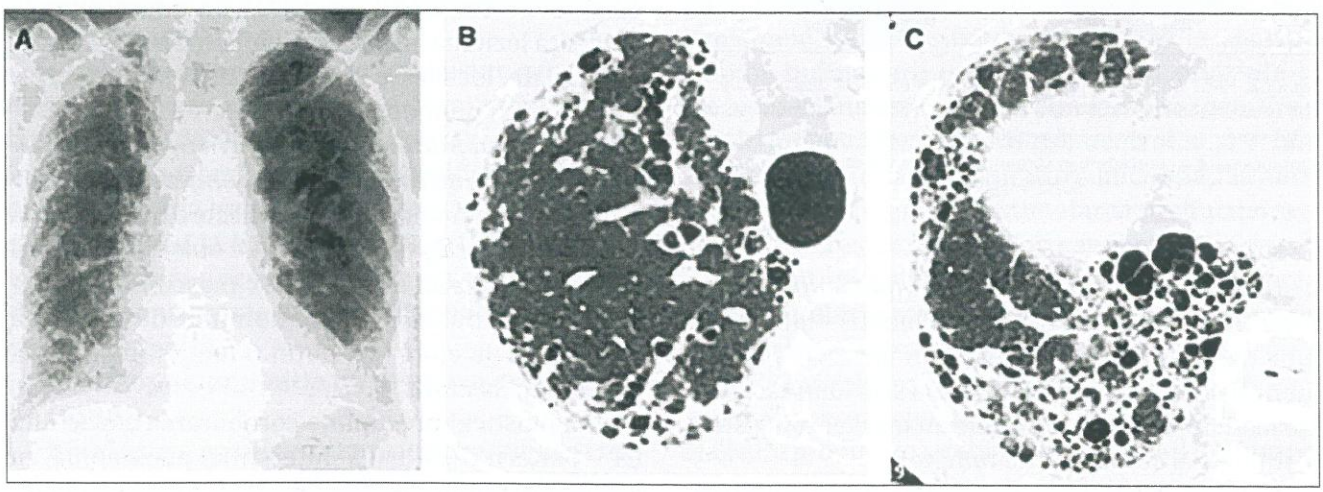


Fig.32.5. Radiografia și HRCT unui pacient cu fibroză pulmonară idiopatică.
Sursa imaginii: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-idiopathic-pulmonary-fibrosis

a) **Creşterea în greutate** – apare frecvent după stoparea fumatului şi este un motiv de îngrijorarea pentru persoanele care vor să renunţe la fumat. Mecanismul pare să fie scăderea ratei metabolice, creşterea activităţii lipoproteinlipazei, modificarea preferinţelor alimentare precum şi creşterea aportului caloric. De obicei sunt 1-2 kg în primele 2 săptămâni, urmate de încă 2-3 kg în următoarele 4 luni. Creşterea în greutate pare să fie mai importantă la femei decât la bărbaţi, la marii fumători şi la persoanele non-caucaziene. Cu toate acestea nu depăşeşte beneficiile renunţări la fumat şi trebuie discutată cu pacientul care decide să renunţe la fumat, propunându-i-se alternative pentru a reduce luarea în greutate (activitate fizică). Bupropionul, un antidepresiv utilizat în renunţarea la fumat poate ajuta la reducerea luării în greutate.

b) **Depresia** – sindromul de sevraj nicotinic include simptome precum depresia şi anxietatea. Aceste simptome par să fie mai importante la pacienţii cu antecedente psihiatrice. Renunţatul la fumat poate accentua bolile psihice preexistente independent de medicaţia utilizată pentru renunţarea la fumat. În ciuda creşterii simptomelor neuropsihiatrice după renunţare, totuşi, renunţarea la fumat depăşeşte beneficile. Rămâne însă neclar dacă renunţarea la fumat este responsabilă de depresia de novo. La pacienţii cu antecedente psihiatrice trebuie avut în vedere şi acest apect.

c) **Tuse şi ulcere la nivelul cavităţii bucale**. În primele săptămânii după renunţarea la fumat se poate constata o accentuare a tusei, în special la cei cu bronşite cronice şi afte la nivelul cavităţii bucale. Nu se cunoaşte exact mecanismul responsabil de apariţia lor, însă este important să discutam cu pacientul despre ele şi să îl asigurăm că sunt temporare. Dacă este necesar se va administra tratament [15].

Diagnosticul dependenţei de tutun/ tabagismului cronic şi evaluarea pacientului fumător

Evaluarea statusului de fumător al oricărui pacient trebuie făcută de rutină de toţi medicii cu atât mai mult de pneumologi. Diagnosticul dependenţei de tutun este unul clinic şi paraclinic (de laborator).

Diagnosticul clinic al consumului de tutun trebuie să urmărească:

- Statusul de fumător – nefumător, fumător activ, fost fumător.
- Tipul de tutun utilizat – ţigări, ţigarete, trabuc etc.
- Consumul de tutun (consumul tabagic) cuantificat prin număr de ţigări fumate într-o zi sau pachete de ţigări/an (nr. PA) sau indicele pachete ani.
- Evaluarea dependenţei de nicotină
- Evaluarea consecinţelor fumatului asupra sănătăţii

Statusul de fumător. Există **întrebări standard** pe care clinicianul ar trebui să i le adreseze pacientului:

---

1. Aţi fumat vreodată?
2. Cam câte ţigări aţi fumat în decursul vieţii? Să fi fost mai mult sau mai puţin de 100*? (*100 de ţigări echivalează cu 100 de grame de tutun)
3. Obişnuiţi să fumaţi în fiecare zi/în anumite zile/la anumite ocazii? Care sunt acelea?
4. De câţi ani fumaţi?
5. Câte ţigări (alte produse din tutun: pipe, trabuce, etc.) fumaţi pe zi?
6. De câţi ani, câte luni nu mai fumaţi?

În funcţie de numărul de ţigări fumate, timpul de când a început să fumeze sau a sistat fumatul se poate face o clasificare sumară a pacienţilor fumători: Astfel, conform definiţiilor adoptate de OMS [1] se descriu următoarele categorii [3]:

a) **Fumători activi**: cei care sunt efectiv fumători, în momentul în care sunt chestionaţi şi care fumează de cel puţin 6 luni. Ei pot fi:

- fumător zilnic: fumează cel puţin o dată pe zi, în fiecare zi. Aici sunt incluşi şi cei care au obiceiul de a nu fuma în zile de sărbătoare sau de duminică, din motive religioase.
- fumător ocazional: la momentul chestionării fumează numai în unele zile, nu zi de zi, chiar dacă înainte a fumat zilnic sau nu.

b) **Foşti fumători**: la momentul intervievării nu fumează deloc de cel puţin 6 luni de la oprirea definitivă a fumatului. Şi aici există două subcategorii:

• fost fumător zilnic, în prezent nefumător; dar a fumat zi de zi și în prezent nu mai fumează de cel puțin 6 luni.

• fost fumător ocazional: cel care a fumat numai ocazional, dar în prezent nu mai fumează de cel puțin 6 luni.

c) **Nefumători** – persoane care nu au fumat niciodată sau, în cazul în care au încercat, au fumat mai puțin de 100 de țigări în toată viata lor.

Tipul de tutun utilizat

Cum menționam anterior indiferent de forma în care este consumat tutunul are efecte nocive asupra sănătății individului. Cu toate acestea sunt unele diferențe. Se pare că nicotina este capabilă de a da o dependență mai mare celor care consumă țigări, față de cei care consumă tutunul sub o altă formă. Țigările indiene (bidis și kreteks) au concentrații mult mai mari de nicotină, gudron și monoxid de carbon decât țigările convenționale.

Țigările electronice concepute ca o modalitate de a ajuta în tratamentul sevrajului nicotinic, au concentrați mari de nicotină ceea ce poate duce la supradozajul nicotinic (tahiaritmii). Cu toate că nu conțin multe dintre substanțele cancerigene existente în țigările clasice, țigările electronice conțin substanțe toxice. Dintre acestea tetrahidrocannabinol (THC) pare a fi responsabil de leziunea pulmonară indusă de țigările electronic (EVALI -e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury) [16].

Consumul de tutun (consumul tabagic) cuantificat prin număr de țigări fumate într-o zi sau pachete de țigări/an (nr. PA) sau indicele pachete ani (IPA). Reprezintă produsul dintre numărul de pachete de țigări fumate/zi și numărul de ani de fumat. (Exemplu: dacă timp de 15 ani se fumează 15 țigări/zi, acest consum echivalează cu 15x15/20 = 11,2 PA). Indivizii care au un consum mai mare de 20 PA se numesc „mari fumători" și reprezintă un grup de pacienți dificil de tratat. Acest indicator trebuie folosit în practica medicală în foile de observație ale pacienților, pentru a stabili statusul de fumător/nefumător util în evaluarea efectelor nocive ale fumatului asupra pacienților [17].

Trebuie însă subliniat că, deși utilizat frecvent în practica clinică indicele pachete-ani nu evaluează foarte corect riscul consumului de tutun și anume: cantitatea de tutun fumat (indicele pachete ani) crește riscul de a dezvolta un cancer, însă un factor de risc mult mai important este durata expunerii care crește cu până la de 4 ori riscul de a dezvolta cancer.

Prin urmare nu este deloc același lucru să fumezi 10 țigări/zi timp de 20 ani sau 20 de țigări pe zi 10 ani [18]. Durata expunerii este un factor de risc mult mai important decât cantitatea de tutun.

Evaluarea dependenței de tutun (nicotină)

Dependența de tutun este de fapt dependența de nicotină. Așa cum am arătat anterior, dependența de nicotina este una fizică și una psihică. Caracteristicile ce definesc dependența de tutun sunt:

• dorință puternică de a fuma
• dificultate de a controla cantitativ fumatul,
• simptome de sevraj la reducerea sau întreruperea consumului de tutun ,
• continuarea consumului în ciuda consecințelor nocive evidente,
• prioritatea fumatului asupra altor activități,
• toleranța crescută
• simptome fizice de sevraj tabagic.

Îndeplinirea simultană a oricăror 3 din cele 7 criterii, tabagism cronic, practic confirmă dependența de nicotină.

Alături de anamneză și examenul clinic medicul are la dispoziție și instrumente adiționale de evaluare a dependenței tabagice, chestionarele, cum ar fi: Inventarul Wisconsin al Motivelor Dependenței Tabagice – IWMDT – sau – Scala Sindromului de Dependență Nicotinică- SSDN. Cel mai des utilizat însă în practica clinică este testul de dependență nicotinică Fagerstrom, care oferă un scor final util în clasificarea fumătorilor în funcție de nivelul de dependență (redus, mediu, ridicat), indicator utilizat în elaborarea unui plan de tratament personalizat [19].

Testul de dependență Fagerstrom permite aprecierea severității dependenței de nicotină, calculată printr-un scor de dependență, în baza căruia se va elabora o indicație terapeutică corectă (scor 0-3: dependență ușoară; scor 4-6: dependență medie; scor 7-10: dependență severă) – tabelul 32.1.

Informațiile relevante se obțin prin discuția cu pacientul sau prin completarea directă a chestionarului

(un set de 6 întrebări) de către acesta. Întrebările cheie se referă la numărul de ţigarete fumate zilnic, momentul primei ţigări de dimineaţa, fumatul nocturn.

Dependenţa de nicotină este cu atât mai mare, cu cât scorul obţinut este mai mare, acest lucru indica necesitatea administrării terapiei farmacologice şi prezice un sindrom de sevraj mai sever [3].

Tabel 32.1. Testul de dependenţă nicotinică Fagerstrom (TDNF)

1. La cât timp după ce vă treziţi fumaţi prima ţigară?
Mai puţin de 5 minute (3) 60-30 minute (2) 31-60 minute (1) Peste 60 minute (0)
2. Vi se pare dificil să vă abţineţi de la fumat în locurile acesta este interzis (de ex. biserică, cinematograf, tren, restaurant etc.)?
Da (1) Nu (0)
3. La care ţigară v-ar fi cel mai greu să renunţaţi?
La prima ţigară de dimineaţă (1) La toate celelalte (0)
4. Câte ţigări/zi fumaţi?
10 sau mai puţine (0) 11-20 (1) 21-30 (2) 31 sau mai multe (3)
5. Fumaţi mai frecvent în primele ore după trezire decât în restul zilei?
Da (1) Nu (0)
6. Fumaţi şi dacă sunteţi atât de bolnav încât sunteţi imobilizat la pat în mare parte a zilei?
Da (1) Nu (0)
INTERPRETARE: Scor 0-3 – lipsa dependenţei sau dependenţă uşoară Scor 4-6 – dependenţă medie Scor 7-10 – dependenţă severă

Sevrajul nicotinic sau sindromul de sevraj tabagic. Dacă introducerea nicotinei în organism dezvoltă dependenţă nicotinică, absenţa ei provoacă o serie de tulburări cunoscute sub denumirea de sindrom de sevraj sau sindrom de abstinenţă la nicotină. Sevrajul nicotinic constă în totalitatea simptomelor care apar la oprirea bruscă a aportului de nicotină, respectiv oprirea consumului de tutun. Mai ales în cazul utilizării pe timp îndelungat a nicotinei, datorită acţiunii exercitate de această substanţă la nivelul creierului în sensul dezvoltării unei dependenţe fizice şi psihice, oprirea bruscă a administrării lui duce la manifestări multiple, diferite de la caz la caz.

Sevrajul nicotinic este perceput ca o vulnerabilitate fizică a organismului faţă de nicotină, care se poate manifesta chiar din primele 4-12 ore de la renunţarea la fumat, prin simptome ca:

- nevoia acută de a fuma (craving)
- iritabilitate
- senzaţii de nelinişte, mânie, anxietate
- oboseală
- apetit crescut mai ales pentru alimente dulci, creştere în greutate
- probleme de concentrare
- depresie
- insomnii
- cefalee
- ameţeli [1,2,3].

Această simptomatologie variază de la o persoană la alta, unii fumători resimţind mai pregnant sevrajul decât alţii. De menţionat că, toate aceste manifestări sunt trecătoare atingând un maxim de intensitate în primele 24-72 ore, urmând a se diminua în următoarele 3-4 săptămâni. Simptomele de sevraj nicotinic/tabagic reprezintă totalitatea stărilor cauzate de renunţarea la consumul de tutun, pe o perioadă dificilă de circa 2-6 săptămâni şi necesită ajutor medical calificat şi suport psihologic. Din acest motiv, cea mai bună strategie recomandată de ghidurile de asistare a fumătorilor constă în combinarea terapiei medicamentoase a dependenţei nicotinice cu terapia psiho-comportamentală [3, 5].

Evaluarea consecinţelor fumatului asupra sănătăţii presupune efectuarea de consulturi specializate în vederea evaluării impactului fumatului

asupra stării de sănătate (radiografie de torace, explorări funcționale respiratorii, consult cardiologic ± ecografie cardiacă sau ecografie doppler de membre, consult ORL etc.). Dacă consultul pneumologic și cel cardiologic ar trebuie efectuate de rutină tututor fumătorilor peste 40 ani restul investigațiilor vor fi făcute în funcție de acuzele pacienților.

Diagnosticul de laborator al dependentei nicotinice

Statutul de fumător stabilit în urma anamnezei și a examenului obiectiv se confirmă prin determinarea biomarkerilor ce validează expunerea organismului la fumul de tutun. Aceștia sunt monoxidul de carbon din aerul expirat și cotinina.

Monoxidul de carbon (CO) din aerul expirat este biomarkerul cel mai usor de monitorizat și reprezintă un indicator cert al consumului de tutun. Concentrația de CO din organismul unui fumător poate fi determinată dacă pacientul expiră într-un analizor al monoxidului de carbon (fig. 32.6). Unitatea de măsură a CO este reprezentată de ppm (părți per milion), parametru ce poate fi apoi convertit în echivalent de carboxihemoglobină, cu ajutorul unui aparat. CO în aerul expirat nu trebuie să depășească 4 ppm. La un fumător CO în aerul exhalat atinge valori de 10-20 ppm (care echivalează cu 2-5 % carboxihemoglobină).

În consecință, dacă un pacient ce se află în tratament pentru renunțare la fumat afirmă la vizita de control că nu a mai fumat, dar testul indică o concentrație de CO mai mare de 1-3 ppm, acest lucru atestă expunerea recentă la fum de tutun și astfel se poate stabili dacă pacientul spune sau nu adevărul la vizitele de control. Reamintim aici că pacientul trebuie mereu încurajat să renunțe, iar orice recădere din timpul tratamentului trebuie evaluată și trebuie găsită cauza.

Trebuie știut însă că, timpul de injumătățire al monoxidului de carbon este de aproximativ 4 ore, în consecință în 24 de ore de la ultima țigară fumată CO va atinge valori normale. Așa se explică de ce măsurătorile CO efectuate în cursul dimineții, (după un număr de ore de somn când nu s-a fumat) indică în general valori mai mici ale monoxidului de carbon, astfel că este recomandabilă determinarea acestui parametru după amiaza.

Fig.32.6. Analizor al monoxidului de carbon

Pe de altă parte, există și situații când CO poate înregistra o valoare mai mare decât ne-am aștepta, ca de exemplu în cazul fumătorilor cu BPOC. La aceștia, valorile mai mari ale CO pot fi secundare fie proceselor inflamatorii din boala obstructivă, fie pur și simplu este vorba de fumatul mai intens prezent în cazul acestei categorii de pacienți. Se pare că de cele mai multe ori, ei au tendința de a fuma mai mult cantitativ și au un mod particular de a inhala, ceea ce conduce la nivele crescute de CO în aerul expirat. De asemenea, trebuie subliniat faptul că valoarea CO este influențată și de efortul fizic, scăzând în cazul unui efort fizic susținut. Demonstrarea valorilor mici ale CO sau revenirea la normal a acestora la fiecare vizită de monitorizare va conferi pacientului un bun suport tentativei de sevrare.

Cotinina este principalul metabolit al nicotinei. Concentrația ei în sânge permite de asemenea stabilirea gradului de expunere al individului la fumat. Măsurătorile biochimice ale nicotinei și ale metabolitului său major-cotinina se utilizează și ca indicatori ai dependenței. Nicotina are un timp de înjumătățire de aproximativ 2 ore, astfel incât concentrația de nicotină găsită variază, depinzând de momentul din zi când a fost fumată ultima țigară.

La rândul ei, cotinina are un timp de injumătățire de 15-20 de ore. Ea poate fideterminată din sânge, păr, salivă și urină. O concentrație a cotininei plasmatice < 15 ng/ml este considerată doveditoare a unui nivel de nefumător. Nivelul de cotinină la fumători este injur de 200 ng/ml, dar poate să ajungă la valori

de până la 1000 ng/ml, în funcție de intensitatea fumatului [1].

Deși ajută la monitorizarea unui pacient ce încearcă să renunțe la fumat, nivelul monoxidului de carbon și al cotininei din organism nu se diminuează proporțional cu numărul de țigări reduse/zi.

În consecință, reducerea fumatului nu se poate monitoriza corect prin CO și cotinină, iar în cazul folosirii de substitute nicotinice, interpretarea valorilor cotininei în procesul de monitorizare a sevrajului fumatului este ambiguă, având în vedere aportul adițional de nicotină de uz medicinal via substituenții nicotinici.

Renunțarea la fumat

Dependența de tutun reprezintă o adicție la tutun cauzată de nicotină. Această substanță, odată inhalată poate determina o dependență cel puțin la fel de puternică precum cocaina sau heroina [20]. Renunțarea la fumat presupune tratarea dependenței de nicotină. Pacienții care prezintă sindrom de dependență cu un ansamblu de fenomene fizice, psihice și cognitiv-comportamentale sunt candidații la inițierea tratamentului de substituție nicotinică alături de terapia comportamentală, destinate celor care își doresc să renunțe la fumat.

Dependența cronică de tutun este o condiție recidivantă, dobândită în timpul adolescenței, majoritatea fumătorilor continuând să consume produse bazate pe tutun timp de ani sau chiar decenii. Terapia comportamentală susținută, de lungă durată, alături de metodele farmacologice adjuvante, împreună cu o comunicare sănătoasă între clinician și pacient reprezintă cheia succesului terapeutic. De asemenea, este foarte importantă analiza încercărilor anterioare de renunțare la fumat, acestea având o valoare predictivă asupra viitoarelor tentative. Se recomandă evaluarea numărului de tentative, celei mai lungi perioade de abstinență de la fumat, orice tratament utilizat vreodată (plasturi, medicamente) și nu în ultimul rând, trebuie subliniate aspectele pozitive înregistrate în perioada de abstinență [3,5].

Inițierea unui pacient într-un program de renunțare la tutun presupune toate aspectele enumerate mai sus, precum și determinarea motivației acestuia. În acest scop există o varietate de modalități de expunere a motivației, de exemplu: întrebări directe, scala motivației sau modele de schimbare a comportamentului pacientului fumător care dorește să renunțe la tutun [4].

- Doriți să renunțați la fumat (acum)?
- Dacă luați hotărârea de a renunța la fumat, credeți că veți reuși?
- Ce motive aveți pentru a renunța la fumat?
- Cât de importantă este pentru dumneavoastră renunțarea la fumat?

Aceste întrebări pot fi inițiate de către specialiști în cadrul unui consult, iar în cazul în care pacientul este fumător și suferă de alte comorbidități, trebuie să i se explice clar și pe înțelesul acestuia riscurile continuării consumului de tutun și să fie sfătuit să renunțe cât de repede. De reținut faptul că, la fel ca și în cazul oricărui sfat sau decizie de natură medicală, pacientul este liber să refuze, însă chiar și în această situație, medicul trebuie să acționeze cu aceeași convingere ca și cum ar face-o pentru orice alt tratament instituit.

În alegerea unei opțiuni terapeutice potrivite pacientului, se recomandă a se ține cont de o serie de factori: istoricul medical al pacientului, eventualele tratamente cronice la domiciliu sau incompatibilități create de o tulburare sau comorbiditate, aspecte notate și avute în vedere de către medicul curant.

La femei, sarcina, alăptarea sau contracepția, sunt detalii care sunt necesare a fi trecute în fișa medicală a pacientului pentru a eficientiza programul de renunțare la fumat.

Un alt indicator important în evaluarea stării de sănătate a pacientului care dorește să renunțe la fumat este istoricul de anxietate și depresie a acestuia.

În evaluarea acestor entități patologice se recomandă utilizarea unor întrebări simple care să sublinieze starea mentală generală a pacientului în ultimele luni.

- V-ați simțit trist, deprimat disperat pe parcursul ultimei luni ?
- Pe parcursul ultimei luni, ați avut vreodată impresia că faceți lucrurile fără a simți nici plăcere, nici interes?

Răspunsurile pozitive la aceste întrebări trebuie interpretate ca semn de depresie; în consecință acești

pacienți trebuie evaluați cu privire la posibila ideație suicidală cu ajutorul unui psiholog sau psihiatru.

În evaluarea clinică a anxietății și a depresiei exista teste clinice care pot fi utilizate ori de câte ori este necesar pentru aprecierea severității bolilor: Scala Hamilton a Depresiei, Scala Depresiei și a Anxietății și Chestionarul de Sănătate al pacientului sau Inventarul de Depresie Beck. Un algoritm al pașilor ce trebuie urmați în vederea renunțării la fumat sunt prezentați în fig. 32.7.

Tratamentul dependenței de tutun. Pacientul fumător trebuie instruit și sfătuit în ceea ce privește tratamentul pentru renunțarea la nicotina la fel cum ar fi sfătuit în cazul unei alte boli cronice, precum Hipertensiunea sau Diabetul. Tratamentul în cazul dependenței de tutun nu trebuie să fie considerat de către pacient opțional, iar clinicianul are obligația de a-l institui la fel ca pe orice alt tratament, cu indicație imperativă. Succesul terapeutic depinde în primă instanță de pacient și de voința acestuia de a trece de perioada de sevraj nicotinic, precum și de perseverența și asertivitatea clinicianului îndrumător. Clinicianul are rolul de a documenta consumul de tutun al pacientului și de a-l sfătui să renunțe asigurându-i un tratament non-farmacologic și farmacologic corespunzător, precum și urmărirea și supravegherea pentru a se asigura că pacientul nu va relua fumatul. La pacienții ce nu doresc să renunțe se asigură sfatul minimal de renunțare la fumat expunându-se consecințele nefaste ale acestuia, precum și beneficiile renunțării la el (fig. 32.7).

Un algoritm simplu de inițiere a tratamentului, regăsit în ghidurile naționale și internaționale este redat mai jos/algoritmul celor 5 A/[1, 3,5]

1. ASK/întreabă – cu ocazia fiecărei vizite la medic pacientul va fi întrebat dacă fumează sau nu, iar statutul lui de fumător activ va fi consemnat.

2. ADVISE/sfătuiește – cu ocazia fiecărei vizite pacientul trebuie sfătuit într-o manieră fermă să renunțe la fumat. Se poate folosi o abordare clară „Cred că este important pentru dumneavoastră să renunțați la fumat și eu vă pot ajuta", hotărâtă „trebuie să știți că că renunțatul la fumat este cel mai important lucru pe care îl puteți face pentru a vă proteja sănătatea acum sau în viitor") sau personalizată, făcând apela diverse lucruri din viața pacientului (impactul fumatului asupra propriei sănătății sau a bolii, costurile acestuia și impactul asupra propriilor resurse financiare si asupra celor din jurul lui: copii, nepoții etc.)

3. ASSESS/evaluează – determină hotărârea pacientului de a renunța la fumat în următoarele 30 de zile. Dacă pacientul este hotărât să renunțe trebuie să îi oferim asistență (evaluare medicală) și posibilitatea de a face tratament. Dacă pacientul nu este hotărât să sevreze fumatul atunci îi oferim sfatul minimal de renunțare la fumat, punându-i în vedere că are și posibilitatea de a începe un tratament medicamentos, de obicei de substituție nicotinică. Adică, pacientul poate începe tratamentul medicamentos chiar dacă nu este hotarât să renunțe iar acesta îl poate ajuta în a sista fumatul, ameliorând fenomenele de sevraj, reducând necesarul de țigări.

Atunci când avem de-a face cu populații speciale oferim sfaturi specifice (persoane însărcinate de exemplu), trebuie să oferim sfaturi adaptate de exemplu la femeile însărcinate se recomandă sistarea bruscă a fumatului)

4. ASSIT/asistare – se ajută pacientul să renunțe la fumat asigurând-i o terapie non-farmacologică și farmacologică adecvată. Pentru început se va face un plan de renunțat la fumat. În mod ideal pacientul ar trebuie să renunțe la fumat în cel mult 2 săptămâni de la luarea deciziei. Astfel, se va informa familia, prietenii/colegii apropiați despre decizia acestuia de a renunța la fumat. Se va înlătura tutunul din mediul înconjurător. Este important de revizuit încercările anterioare de renunțarea la fumat, de văzut ce nu a mers și evitarea repetării greșelilor, evitarea factorilor ce au dus la reînceperea fumatului. Trebuie anticipate și discutate cu pacientul, eventualele provocări ce ar putea surveni în procesul de a renunța la fumat, cum poate pacientul să le depășească (de exemplu dacă mai este un fumător în aceeași casă ar trebui ca și acesta să renunțe); precum și despre importanța abstinenței totale, în special beneficiile pentru sanatatea organismului. Tratamentul recomandat trebuie să fie eficient și să i se explice pacientului cum medicamentele reduc necesitatea de a fuma și sevrajul. Conform ghidurilor

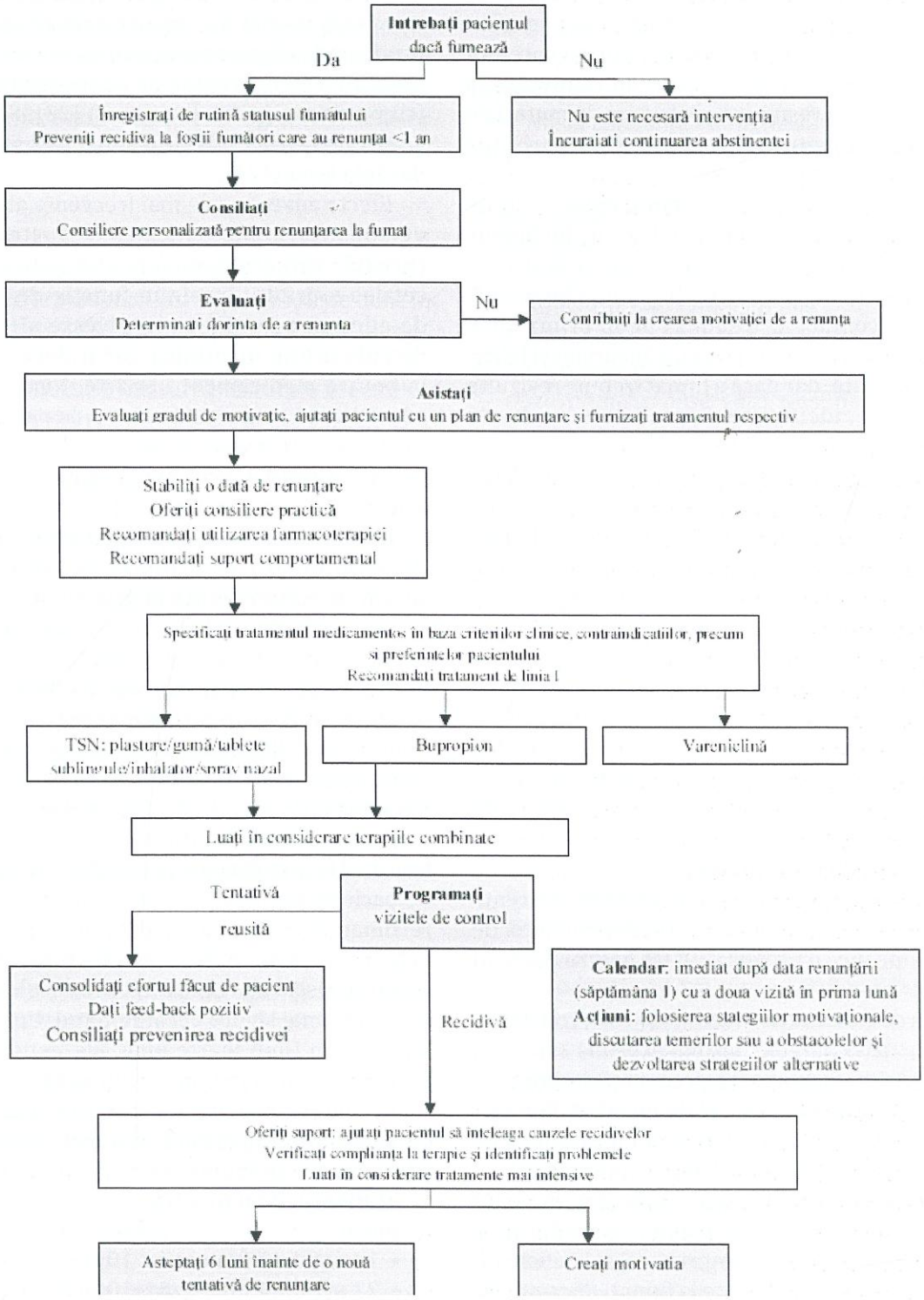


Fig.32.7. Pașii recomandați în consilierea privind renunțarea la fumat și intervențiile de prima linie [GREFA 2010]

americane [1] pacientul ar trebui să aibă acces non-stop la un număr de telefon unde să i se ofere în permanență sfaturi în anumite situații care pot survenii pe parcursul procesului de renuntare la fumat. Asistența presupune și oferirea de materiale suplimentare, eventual link-uri către site-uri utile care l-ar putea ajuta.

6. ARRANGE/aranjază, urmărește. Trebuie stabilite vizitele de control, fie telefonic, fie în persoană. Vizita de urmărire trebuie să fie curând după renunțarea la fumat de preferat în prima săptămână. Un al doilea contact ar trebui să fie în prima luna. Dacă nu a fumat, pacientul trebuie încurajat și felicitat de fiecare dată; dar dacă a fumat trebuie revizuite circumstanțele, identificați factorii care au dus la recădere și bineînțeles, evitați. Trebuie amintit pacientului că fiecare recădere este o ocazia de a învăța.

Tratamentul trebuie individualizat în funcție de severitatea dependeței de nicotină și de probabilitatea de a dezvolta fenomene de sevraj, ținând cont de comorbiditățiile pacientului, de resursele locale si de preferința pacientului [21]. Scopul tratamentului medicamentos este de a ameliora simptomele dependeței de nicontină cu terapie de substituție nicotinică (NRT- nicotine replacement therapy). Cele mai bune rezultate se obțin atunci când se combină terapia cognitiv comportamentală (apanajul psihologului/psihiatrului) cu medicația (recomandată de pneumolog – în general).

Terapia medicamentoasă

În ciuda numeroaselor medicamente existente la ora actuală pe piață, tratamentul dependenței de tutun rămâne încă o provocare, atât pentru pacienți cât si pentru medici.

Terapia de substituție nicotinică (TSN) constituie prima linie de tratament, scopul acesteia este de a reduce necesitatea de a fuma, precum și simptomele de sevraj asigurând necesarul de nicotină, fără utilizarea țigărilor. Țigara electronică nu este inclusă în prima linie de terapie de substituție nicotinică.

Toate formele farmacologice sub care se poate administra nicotina (guma, plasturi transdermici, spray nazal, inhalator sau comprimate) sunt eficiente în a ajuta pacientul să renunțe la fumat. Eficacitatea fiecărui produs variază, însă crește rata de renuntare la fumat cu 50-70% comparativ cu placebo. Eficacitatea este cu atât mai mare cu cât se asociază două produse, de obicei un patch cu nicotină cu eliberarea lentă cu o formă rapidă de admnistrare a nicotinei (comprimate, gumă, inhalator) [23]. Se pare că de această terapie ar funcționa mai degrabă la bărbați decât la femei [24].

Efecte adverse cele mai frecvente ale produșilor de substituție nicotinică sunt: gastrointestinale (greață, vărsături, dureri abdominale, diaree), cefalee și iritații locale în funcție de modalitatea de administrare. Efectele adverse ale produselor de substituție nicotinică vor fi detaliate mai jos, la fiecare medicament în parte. Nicotina se poate administra în siguranță chiar și la pacienții cu boli cardiovasculare stabile, deși sunt puține informații despre utilizarea nicotinei în sindromul coronarian acut pentru a reduce sevrajul.

În general pentru fumătorii activi se recomandă o combinație de produse de substituție nicotinică cu acțiune lentă și una cu acțiune rapidă. Biodisponibilitatea diferită a produselor cu nicotină explică de ce acestea pot fi asociate. Nivelul de nicotină din sânge este mult mai mic în urma administrări produselor de nicotină comparativ cu cele rezultate din fumatul zilnic. În plus cei care fumează au deja experiența titrării nicotinei astfel încât să evite atât fenomenul de sevraj, cât și supradoza de nicotină.

Dozarea inițală a produselor de substituție nicotinică se face în funcție de numărul de țigări fumate de pacient/zi, după care se reduce doza treptat. Se recomandă utilizarea lor 2-3 luni după renunțarea la fumat, însă pot fi folosite atâta timp cât pacientul prezintă riscul să recidiveze, produsele cu nicotină sunt mult mai sigure decât fumatul. Unii pacienți le folosesc un timp foarte lung. Ele pot fi folosite de fumători chiar și în timp ce fumează.

În continuare vom prezenta principalele produse de substituție nicotinică, dozajul, modalitatea de administrare, precum și principalele efecte adverse.

a) Plasturii cu nicotină

Dozaj

- 14 mg dacă fumează ≤ 10 țigări/zi
- 21 mg dacă fumează > 10 țigări/zi

Modalitatea de administrare

- Se aplică 1 plasture nou în fiecare zi
- Se schimbă zilnic locul de aplicare a plasturelui
- Se poate începe aplicarea plasturelui înainte ca pacientul să renunțe
- Nu este necesară reducerea progresivă a dozelor

Efecte adverse. Dermatită de contact, insomnie, coșmaruri

Avantaje

- Asigură un nivel relative contant de nicotină
- Cel mai usor de administrat produs

Dezvantaje și precauții. Nu se poate crește doza în caz de apariție a unei pofte imperioase de a fuma/craving.

Observații. Dacă se înlătură plasturele înainte de culcare, durează între 30 min și 3 ore după reaplicare ca nicotina să atingă nivele eficiente.

b) Guma cu nicotină

Doza

- 2 mg dacă pacientul fumează prima țigară ≥ 30 minute după trezire
- 4 mg dacă pacientul fumează prima țigară < 30 minute după trezire

Modalitatea de administrare

- 1 bucată/oră la nevoie, maxim: ≤ 24 bucăți/zi
- Nu se consumă mâncare sau băutură cu 30 minute înainte sau în timpul utilizării

Efecte adverse

- Iritații la nivelul cavității bucale, dureri maxilare,
- Dispepsie, reflux gastroesofagian, sughiț sau greață

Avantaje

- Utilizatorul poate controla doza de nicotină
- Alternativă la consumul de țigări („oral substitute for cigarettes")

Dezavantaje și precauții

- Gust neplăcut
- Poate afecta lucrările dentare
- Nu poate fi folosită de cei cu proteze dentare

Observații: Necesită o tehnică de mestecat „chew and park"

c) capsule de nicotină

Doza

- 2 mg dacă prima țigară ≥ 30 minutedupă trezire
- 4 mg dacă prima țigară < 30 minute după trezire

Modalitatea de administrare

- O capsulă la fiecare 1-2 ore în funcție de nevoie
- Doza maximă: 5 caps/6 ore sau cel mult 20 caps/zi
- Nu se consumă alimente sau băuturi cel puțin 30 minute înainte sau în timpul folosirii

Efecte adverse. Iritații la nivelul cavității bucale, sughit, reflux, greață

Avantaje

- Utilizatorul controlează doza de nicotină
- Substitut oral pentru țigări

Pot fi folosite de fumătorii ce au probleme dentare și/sau proteze dentare

Dezavantaje și observații. Gust neplăcut.

d) Inhalatorul cu nicotină

Dozaj. 10 mg/puff

Modalitate de administrare. Se inhalează la nevoie (la fiecare 1-2 ore) maxim 16 puff-uri/zi

Efecte adverse. Iritarea cavității bucale și a orofaringelui

Avantaje

- Utilizatorul controlează doza de nicotină
- Substitut oral pentru țigări

Dezavantaje și precauții

- Inhalatorul este vizibil atunci cînd este folosit
- Trebuie utilizat cu precauție în sindroamele de hiperreactivitate bronșică

Observații. Pentru a obține doze adecvate de nicotină este necesară utilizarea frecventă.

e) Spray nazal cu nicotină

Dozaj. 0.5 mg per puff (10 mg/mL)

Modalitatea de administrare

- Se administrează câte un puff în fiecare nară la interval de 1-2 ore în funcție de nevoie
- Doza max. de 10 puff-uri/h și 80 de puff-uri/zi

Efecte adverse. Iritații la nivelul nasului și orofaringelui, rinită, strănut, tuse, ochi înlăcrimați

Avantaje

- Utilizatorul controlează doza de nicotină
- Cea mai rapidă modalitate de administrare a nicotinei, dintre produse de substituție nicotinică

Dezavantaje și precauții. Iritație locală la locul administrării, greu de tolerat pentru mulți

Observații. Administrarea nazală

Tot din prima linie de tratament antifumat fac parte: bupropionul și vareniclina

Bupropion, este un antidepresiv, derivat de beta-feniletilamină. El acționează blocând recaptarea norepinefrinei și dopaminei în sistemul mezolimbic și nucleul accumbens, și inhibarea receptorilor nicotinici acetilcolinergici. Prin urmare, blochează într-o anumită măsură efectele de întărire ale nicotinei. Este contraindicat la pacienții cu convulsii sau predispoziție la convulsii deoarece reduce pragul convulsivant. Riscul de apariție a convulsiilor este dependent de doză și este descris cel mai adesea în situația de supradozaj și/sau la pacienții cu alți factori de risc pentru convulsii. Poate fi utilizat și în rândul persoanelor cu boli cardio-vasculare stabile, BPOC și chiar și în rândul celor spitalizați pentru infarct miocardic acut (la acești pacienți bupropionul este sigur, însă nu este eficient).

Cele mai frecvente efecte secundare ale bupropionului sunt insomnia, agitația, gura uscată și durerea de cap. Simptomele neuropsihiatrice au fost înlăturate din efectele adverse după ce un trial clinic randomizat a demonstrat că nu există o diferență între efectele neuropsihiatrice secundare administrarii nicotinei versus bupropion. Se recomandă administrarea cu precauție, eventual precedată de o reevaluare psihiatrică, pacienților cu afecțiuni pishiatrice preexistente. De asemeni poate încetini luarea în greutate după renunțarea la fumat.

Bupropionul se prezintă sub formă de capsule de 150 mg cu eliberarea prelungită (Zyban ®) și se administrează **150 mg/zi, 3 zile ulterior 150 mg de 2 ori/zi timp de 12 săptămani**. Se începe cu 1-2 săptămâni înainte de a renuța la fumat. Ideal ar fi să se sisteze brusc fumatul, dar dacă nu este posibil, reducerea progresivă este o alternativă: se reduce fumatul cu 50% până la săptamâna 4, încă 50% până la săptămâna 8 și sevrarea completă la săptămâna 12.

Durata mai lungă a tratamentului poate fi luată în considerare în anumite cazuri pe baza încercărilor anterioare de renunțare ale pacientului și a preferințelor acestuia.

Cu toate astea, dacă motivul pentru un tratament mai lung este îmbunătățirea dispoziției, este important să se evalueze modificarea simptomelor depresive de la inițierea tratamentului și să se facă ajustări ale dozelor în consecință. Terapia de lungă durată poate preveni recidiva la cei care renunță cu succes.

Un studiu randomizat pe 461 de persoane care s-au lăsat de fumat după șapte săptămâni de bupropionă a comparat tratamentul în curs de un an fie cu bupropionă 300 mg/zi, fie cu placebo [23]. Pacienții care au luat bupropion timp de un an au avut o rată mai mare de abstinență comparativ cu cei din grupul placebo (51 față de 42%) care a persistat până la 16 săptămâni după întreruperea terapiei (47 față de 37%). Cei din grupul cu bupropion au avut de asemeni un timp mediu mai lung până la recădere după încetarea tratamentului (156 de zile față de 65 de zile) și mai puțină creștere în greutate la doi ani (4,1 față de 5,4 kg). Cu toate acestea, rata abstinenței la doi ani a fost aceeași în ambele grupuri (41 față de 40%).

Vareniclina este un antidepresiv acționând ca un agonist parțial al receptorului nicotinic alfa-4 beta-2. Blochează legarea nicotinei de receptor, întrerupând efectele care duc la apariția dependenței. Prin această acțiune, vareniclina reduce aspectele pline de satisfacție ale fumatului. Prin efectele sale stimulatoare ale receptorului, reduce de asemenea sevrajul și pofta de a fuma.

Cele mai frecvente efecte secundare raportate sunt greața și tulburările de somn, inclusiv insomnie și vise anormale (vii, neobișnuite sau ciudate). Au existat îngrijorări timpurii cu privire la efectele secundare neuropsihiatrice și cardiovasculare ale vareniclinei, infirmate de studiile ulterioare.

Poate fi utilizată în siguranță de către fumatorii cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC). Trebuie însă evitată la pacienții cu condiții psihiatrice instabile sau tentativă de suicid. La pacienții cu insuficiență renală trebuie reduse dozele.

Dozare, durata și instrucțiuni de utilizare. Pacienții sunt instruiți să renunțe la fumat la o săptămână după începerea tratamentului cu vareniclina, timp în care sunt atinse niveluri sanguine stabile. Cu toate acestea, o perioadă mai lungă de preîncărcare de până la cinci săptămâni înainte de data renunțării este de asemenea eficientă pentru

obținerea abstinenței. Deși renunțarea bruscă la fumat pare a fi mai eficientă, reducerea treptată a fumatului (reducerea fumatului cu 50% până în săptămâna 4, încă o reducere cu 50% până în săptămâna 8, apoi renunțarea până în săptămâna 12) este o alternativă acceptabilă.

Doza recomandată de vareniclină este de 0,5 mg o dată pe zi timp de trei zile, apoi 0,5 mg de două ori pe zi timp de patru zile și apoi 1 mg de două ori pe zi pentru restul unui curs de 12 săptămâni. Creșterea dozei de vareniclină se face pentru a minimiza efectele secundare gastrointestinale, în special greața. Reducerea dozei este necesară pentru cei cu clearance-ul creatininei < 30 ml/minut, deoarece vareniclina este excretată aproape în întregime prin rinichi. O preîncărcare de patru săptămâni de vareniclină a produs rate mai mari de abstinență la 12 săptămâni într-un studiu de 101 fumători, în comparație cu cei alocați la trei săptămâni de placebo urmate de o săptămână de vareniclină (47 față de 21%) [25].

Deși dovezile stiintifice nu sugerează că vareniclina provoacă mai multe simptome neuropsihiatrice decât alte terapii pentru renunțarea la fumat aprobate de FDA (Food and Drug Administration/ Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente), orice pacient sub tratament cu vareniclină care dezvoltă simptome neuropsihiatrice (de exemplu, modificări ale comportamentului, ostilitate, agitație, dispoziție depresivă, ideație suicidară sau sinucidere), trebuie să oprească medicamentul, să contacteze medicul.

Riscul de greață este redus dacă doza de vareniclină este titrată la inițiere. Simptomul poate fi redus la minimum prin administrarea vareniciclinei cu alimente și un pahar plin cu apă. Alternativ, doza poate fi redusă la 0,5 mg de două ori pe zi dacă greața persistă.

Visele urâte/coșmarurile pot fi reduse fie prin administrarea dozei de seară mai devreme în cursul zilei, fie prin scăderea dozei sau prin sărirea peste doza de seară dacă este necesar.

Pacienții care au renunțat cu succes la 12 săptămâni pot beneficia de continuarea tratamentului cu vareniclină pentru încă 12 săptămâni pentru a preveni recidiva.

Într-un studiu randomizat care a inclus 1236 de persoane care au renunțat la fumat după un curs inițial de 12 săptămâni de vareniclină, cei tratați cu vareniclină pentru încă 12 săptămâni au avut rate mai mari de abstinență continuă în comparație cu cei care nu au continuat tratamentul (săptămânile 13 până la 24:71) față de 50%; săptămânile 13 până la 52:44 față de 37%). Nu sunt dovezi care să susțină creșterea dozei de vareniclină pentru îmbunătățirea ratelor de reducere a fumatului.

Inițierea terapiei. În general în alegerea terapiei inițiale contează mult preferința pacientului. Pentru majoritatea pacienților, se recomandă inițierea tratamentului fie cu vareniclină (reduce simptomele de sevraj și blochează senzațiile pozitive asociate cu fumatul), fie cu o combinație de două produse de substituție nicotinică (un plasture plus o formă cu acțiune scurtă, cum ar fi guma sau pastile).

Plasturele este utilizat pentru a oferi ameliorarea susținută a simptomelor de sevraj timp de 24 de ore, iar produsul cu nicotină cu acțiune scurtă este adăugat pentru a fi utilizat „la nevoie" pentru a controla orice poftă sau alte simptome de sevraj. Utilizarea unui singur tip de produs de substituție nicotinică poate fi o alternativă rezonabilă bazată pe cost, profilurile efectelor secundare și preferințele pacientului.

Tratamentul combinat cu vareniclină și plasture de nicotină poate fi de asemenea o opțiune. Cu toate acestea, poate exista un risc ușor crescut de reacții adverse cu utilizarea ambelor medicamente, inclusiv greață și tulburări de somn, care ar trebui luate în considerare în luarea deciziilor clinice comune cu pacientul.

Bupropionul pare să fie ceva mai puțin eficient decât combinația substituție nicotinică și vareniclina. Cu toate acestea, este o alternativă rezonabilă de primă linie dacă pacientul a avut succes pe termen scurt cu bupropion într-o încercare anterioară de renunțare, dacă costul nu este o problemă, dacă pacientul are depresie și ar beneficia și de tratament sau dacă pacientul dorește să evite temporar creșterea în greutate. Cu toate acestea, bupropionul este contraindicat la pacienții care au o tulburare convulsivă sau predispoziție la convulsii.

Alternative terapeutice

Numeroase alte medicamente au fost evaluate în vederea administrării la pacienții care doresc să renunțe la fumat, toate cu o eficacitate sau redusă sau nedovedită comparativ cu medicamentele de prima linie.

Medicamentele de linia a-2-a

Nortriptilina – este un antidepresiv triciclic utilizat ca terapie pentru renunțare la fumat cu eficacitate moderată la fumătorii care nu pot utiliza medicamentele din linia întâi sau care au nevoie de un adjuvant la medicamentele de linia întâi. Crește probabilitatea de abstinență comparativ cu placebo [24], cu toate acestea pacienții raportează efecte adverse importante precum gura uscată și sedarea.

Cistina – derivat din plante care asemeni vareniclinei este un agonist partial al receptorului nicotinic 4-alfa-2 beta acetilcolină. Pare să fie o alternativă bună în terapia renunțării la fumat, fiind și mai ieftină decât vareniclina. Este disponibilă doar Europa de Est, unde și este folosită de ceva vreme ca alternativă în sevrarea fumatului [25]. Deși eficacitatea cistinei pare să fie comparabilă cu a altor terapii farmacologice, uneori chiar superioară terapiilor de substituție nicotinică [26], efectele adverse sunt mai frecvente și mai supărătoare, în special cele gastrointestinale: greață, vărsături și tulburări de somn.

Clonidină – în ciuda rezultatelor inițiale promițătoare, se știe acum că eficacitatea clonidinei în tratamentul renunțării la fumat este limitată. Efecte adverse precum: somnolența, oboseala și xerostomia îi limitează și mai mult utilizarea în terapia renunțării la fumat.

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și medicamentele anxiolitice în general, nu s-au dovedit a fi eficiente pentru renunțarea la fumat

Vaccinul cu nicotină – este o terapie experimentală în tratamentul sevrării fumatului. Nicotina se leagă de un adjuvant ce stimulează organismul să genereze anticorpi specifici antinicotină. Odată ajunsă în fluxul sanguin nicotina inhalată se leagă de anticorpi și produce un complex tip antigen-anticorp care este prea mare sa traverseze bariera hemato-encefalică. În aceste fel nicotina din fumul de țigară nu ajunge la nivelul receptorilor nicotinici de la nivelul sistemului nervos central pentru a produce efectul recompensator al fumatului. Teoretic dacă nu se mai obțin efectele recompensatoare ale nictoinei, se va diminua dorința de a fuma. Rezultatele trialurilor clinice de până acum nu sunt foarte promițătoare, pacienții fie nu au avut un răspuns adecvat de anticorpi sau terapia nu s-a dovedit superioară terapiei placebo.

Țigările electronice. Sunt dispozitive de livrare a nicotinei care utilizează o baterie pentru a aerosoliza nicotina. Sunt disponibile multe produse care variază în ceea ce privește rata și cantitatea de livrare a nicotinei. Deoarece tutunul nu este ars, este posibil ca aceste dispozitive să fie mai sigure decât fumatul țigărilor de tutun convenționale. Cu toate acestea, siguranța lor în cazul utilizării pe termen lung este incertă,pentru ca sunt produse mai noi care nu au fost încă evaluate sau aprobate de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) pentru renunțarea la fumat.

Dintre consecințele țigărilor electronice asupra sănătații menționăm:

Supradozajul nicotinic. Cantitatea de nicotină furnizată de dispozitiv și nivelul de nicotină din sânge variază în funcție de concentrația de nicotină din lichidul de țigară electronică, experiența utilizatorului, intensitatea inspirului, caracteristicile dispozitivului și tehnica de vaping.

Utilizatorii experimentați de țigări electronice tind să aibă inspir mai lung și să utilizeze dispozitivul mai intens în comparație cu utilizatorii începători. În consecință, au niveluri mai mari de nicotină în sânge apropiate de nivelul de nicotină atins prin consumul țigărilor clasice. La utilizatorii mai puțin experimentați, se pare că nicotina furnizată de țigările electronice este în mod constant mai mică decât nicotina furnizată de țigările convenționale.

Cu toate că țigările electronice nu expun utilizatorul la mulți dintre constituenții cancerigeni ai fumului de țigară (de exemplu, gudroane, gaze oxidante și monoxid de carbon), majoritatea țigărilor electronice fabricate conțin o serie de substanțe chimice potențial toxice. În plus, oamenii pot reumple cartușele goale de țigări electronice cu diferite substanțe care pot crește riscul de leziuni pulmonare

atunci când sunt încălzite. În 2019 CDC a descris leziunile pulmonare induse de țigările electronice sau de produsele cu vapori ((E-cigarette or vaping product use associated lung injury -EVALI)/Pneumopatiile interstițale induse de țigările electronice sau de produsele cu vapori).

Leziunile pulmonare induse de țigările electronice sau produsele cu vapori inhalați (EVALI) sunt afecțiunii respiratorii acute sau subacute, severe uneori amenințătoare de viață. Au fost descrise pentru prima data în 2019 când mai mult de 2800 de cazurile de EVALI au fost raportate la centrul pentru controlul și prevenția bolilor din Statele Unite, dintre care 68 au decedat [27]. Din datele raportate, 66% dintre pacienți au fost de sex masculin și 80% au avut sub 35 ani (vârstele între 13-85 ani), iar aproximativ 22% au prezentat astm bronsic [28].

Deși nu se cunoaște cu exactitate mecanismul fiziopatogenetic care stă la baza EVALI aceasta pare să definească mai degrabă un spectru de entități clinico-patologice decât o singură afecțiune, întrucât cazurile raportate au descris: Pneumonie eozinofilică, Hemoragie alveolară difuză, Pneumonie lipoidică și bronșiolită respiratorie asociată unei boli pulmonare difuze. Factorul de risc cel mai important este utilizarea țigărilor electronice sau a produselor similare.

Lavajul bronșiolo-alevolar al pacienților cu leziuni pulmonare induse de țigara electronică a pus în evidență tetrahidrocanabinol (THC) și/sau acetat de vitamina E în marea majoritatea a cazurilor. Nu poate fi exclusă implicarea altor aditivi precum a canabinoidului, ulei de cocos sau limonen (hidrocarbură incoloră ce se găsește în uleiurile esențiale cu gust de lamâie, portocala etc.) Nu au fost izolați agenți infecțioși. Majoritatea produselor folosite de pacienți au provenit din surse ilegale (de pe stradă) sau de la prieteni sau membri ai familiei. Cazuri izolate de EVALI au fost descrise și în Europa [29].

Diagnosticul de pneumopatie indusă de utilizarea țigărilor electronice sau a altor produse pe bază de vapori trebuie suspectată la toți pacienții care au utilizat țigări electronice sau produse similare în ultimele 90 de zile și se prezintă cu tabloul clinic al unei pneumonii acompaniate de insuficiență respiratorie.

Întrebări ce pot fi adresate unui pacient ce utilizează țigărilor electronice, ce se prezintă cu tabloul clinic de EVALI:

- Ce tip de dispozitiv de vaping folosește (de exemplu, sticla, cartus, capsule)?
- Ce produse (de exemplu, nicotină, tetrahidrocannabinol, canabidiol, lichid aromatizat) folosește pacientul pentru vaping sau tamponare?
- Au fost refolosite cartușe sau capsule? Dacă da, au fost umplute cu produse de casă, fără licență sau cu licență comercială?
- Produsul a fost concentrat înainte de utilizare (de exemplu, tamponare)?
- Când a început pacientul să vapeze în raport cu apariția simptomelor? Cât de des a vaporizat pacientul (de exemplu, numărul de cartușe sau capsule pe zi, frecvența pufurilor)? Au făcut Valsalva la sfârșitul inhalării?
- Pacientul fumează și tutun sau canabis?
- Pacientul consumă cocaină, opioide sau alte droguri ilicite?

Clinic pacienții prezintă: simptome constituționale: febră, frison alături de simptome **respiratorii**: dispnee de repaus, tuse, dureri în piept, dureri toracice de tip pleuritic, hemoptizie. La fel de frecvente sunt și simptomele digestive: greață, vărsături, diaree și dureri abdominale. Rareori predomină simptomele digestive, cu sau fără simptome respiratorii în ciuda imagisticii sugestive.

Diagnosticul de laborator este utilizat mai ales pentru excluderea diagnosticelor diferențiale (pneumonie bacteriană, embolie pulmonară, pneumonită de hipersenisibilitate).

Radiografia de torace/HRCT – afectarea pulmonară este în general difuză, se pot observa opacitățile bilaterale „sticlă mată" ce respectă spațiul subpleural. Aspectul EVALI pe HRCT este asemănător cu cel din sindromul de detresă respiratorie acută. Aspectul CT este variat și poate avea diferite elemente din variate boli cum ar fi Hemoragia aleveolară difuză, Pneumonita de hipersenisbilitate etc.

Fibrobronhoscopia cu lavaj se utilizează în special pentru excluderea diagnosticelor diferențiale. Celularitatea lichidului de lavaj în EVALI se caracterizează prin predominanța neutrofilelor (58%) și

prezența macrofagelor încărcate de lipide (colorație pozitivă Oil-roșu-O), care este frecventă dar nu specifică.

Deși **diagnosticul** leziunilor pulmonare induse de țigări electronice (EVALI) este în final unul de excludere, au fost propuse câteva criterii de diagnostic [30]:

- Utilizarea unei țigări electronice („vaping") sau „dabbing" în ultimele 90 de zile
- prezența opacităților pulmonare pe radiografia toracică sau tomografie computerizată
- Excluderea unei infecții pulmonare (virale/bacteriene)
  - PCR pentru gripă negativ sau test rapid (cu excepția cazului în afara sezonului)
  - Panou viral respirator negativ
  - Testare negativă pentru infecțiile respiratorii indicate clinic (de exemplu, testul antigenului urinar pentru Legionella și Streptococcus pneumoniae, hemoculturi, culturi din spută și lavaj bronhoalveolar dacă este efectuat)
  - Testare negativă pentru infecțiile respiratorii oportuniste legate de HIV (dacă este cazul)
- Absența unui diagnostic alternativ plauzibil (de exemplu, cardiac, neoplazic, reumatologic).

Tratamentul cuprinde antibioterapie probabilista, corticoterapie și oxigenoterapie cu menținerea saturațiilor între 88-92%.

Alte consecințe ale țigări electronice asupra sănătății țin de riscuri asociate dispozitivelor. S-au raportat că dispozitivele cu țigări electronice cauzează arsuri, leziuni explozive și leziuni chimice. Mai multe recenzii au identificat vizite la departamentul de urgență pentru arsuri de la sistemele electronice de livrare a nicotinei (ENDS) din cauza defecțiunii dispozitivului fie în timpul depozitării (de exemplu, într-un buzunar), fie în timpul utilizării, ducând la arsuri la coapsă, inghinal, față și/sau mână. În plus, expunerea la lichidul de țigară electronică prin ingestie orală sau parenterală sau prin contact cu pielea poate provoca, de asemenea, rău, în special copiilor mici. O astfel de expunere poate provoca de obicei greață, vărsături, letargie și tahicardie și poate duce chiar la convulsii, leziuni anoxice ale creierului, acidoză lactică și moarte. Rolul țigărilor electronice în tratamentul pentru renunțarea la fumat este încă neclar.

Rezultatele studiilor randomizate sunt mixte, deși o meta-analiză a concluzionat că există dovezi destul de bune că țigările electronice au fost mai eficiente pentru renunțarea la fumat decât produsele de înlocuire a nicotinei sau țigările electronice fără nicotină [30].

În unele studii, s-au observat rate crescute ale abstinenței fumatului la 6 și 12 luni la cei care au utilizat țigările electronice care conțin nicotină în comparație cu dispozitivele fără nicotină (placebo) sau terapia de substituție nicotinică. În mai multe studii, o mare parte a participanților la studiu au continuat să folosească țigările electronice după intervenție. Deși acest lucru va reduce daunele asupra sănătății în raport cu utilizarea continuă a produselor din tutun combustibile, efectele pe termen lung ale țigărilor electronice asupra sănătății nu sunt încă cunoscute.

Produse din tutun încălzit dar nu ars (heat not burn tabacco products/HNB). Rolul lor în tratamentul pentru renunțarea la fumat este neclar. Acestea folosesc o lamă electrică pentru a încălzi un baton de tutun la o temperatură mai mică decât cea la care tutunul arde, pentru a evita producerea de fum. Produsele din tutun HNB sunt disponibile în mai multe țări, iar Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) a autorizat primul dintre aceste produse pentru vânzare în Statele Unite în 2019.

Un studiu de laborator a arătat că țigările de tutun HNB eliberează un aerosol care conține cantități mai mici de constituenți nocivi decât se găsesc în fumul de țigară de tutun convențional [32]. Cu toate acestea, deoarece aceste produse sunt noi pe piață, datele despre efectele nocive asupra sănătății nu există.

În concluzie: tabagismul este o boală cronică, al cărui factor etiologic principal este nicotina ce induce o dependență atât fizică și cât și psihică. Ca orice boală trebuie diagnosticată și tratată.

Diagnosticul tabagismului cronic este clinic (anamneză riguroasă) și paraclinic ce presupune: evaluarea semnelor indirecte ale fumatului (determinarea monoxidului de carbon în aerul expirat, cotinina, consecințelor fumatului asupra organismului

– boli cardiovasculare, boli respiratorii). Tratamentul de prima linie constă în administrarea de tratament de substitutie nicotinică și/sau vareniclină sau bupropion în funcție de comorbidități și preferința pacientului. Terapiile alternative (țigara electronică, produsele de tutun încălzite nu arse) nu sunt complet lipsite de efecte secundare, care uneori par să depășească beneficiile, dar în acest sens sunt necesare studii ulterioare.

BIBLIOGRAFIE

1. BidisandKreteks accessed at https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/tobacco_industry/ on 03February 2022

2. Ghid de renunțare la fumat și asistență de specialitate a fumătorului, 2010.

3. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB et al. Treating Tobacco use and dependence. Clinical practice guideline 2008 update Rockville, MD, US Department of Health and Human Services 2008

4. European Network for Smoking and Tobacco Prevention aisbl (ENSP). European Smoking Cessation Guidelines: The authoritative guide to a comprehensive understanding of the implications and implementation of treatments and strategies to treat tobacco dependence. 2021

5. Fagerstrom KO, Schneider N. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. J Behav Med 1989;12:159-182

6. Sartorius, N. et al. Progress towards achieving a common language in psychiatry: results from the field trials of the clinical guidelines accompanying the WHO Classification of Mental and Behavioural Disorders in ICD-10. Archives of general psychiatry, 1993;50:115-124

7. Mohiuddin SM 1, Mooss AN, Hunter CB, Grollmes TL, Cloutier DA , Hilleman DE . Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. Chest. 2007;131(2):446-52

8. https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/health_effects/cancer/index.htm

9. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) accessed at https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd) on 13.02.2022

10. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021 accesed at ginaasthma.org

11. Margaritopoulos GA, Harari S, Caminati A, Antoniou KM. Smoking-related idiopathic interstitial pneumonia: A review. Respirology. 2016 Jan;21(1):57-64. doi: 10.1111/resp.12576. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26138798

12. Fraig M, Shreesha U, Savici D, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never smokers. Am J Surg Pathol. 2002;26(5):647-653

13. Sousa C, Rodrigues M, Carvalho A, Viamonte B, Cunha R, Guimarães S, de Moura CS, Morais A, Pereira JM. Diffuse smoking-related lung diseases: insights from a radiologic-pathologic correlation. Insights Imaging. 2019 Jul 16;10(1):73. doi: 10.1186/s13244-019-0765-z

14. https://www.uptodate.com/contents/benefits-and-consequences-of-smoking cessation?

15. Kanner RE, Connett JE, Williams DE, Buist AS. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. Am J Med 1999;106:410

16. Rigotti NA, Reddy MP, Aronson MD, Hatipoglu U, Kunins L. Vaping and e-cigarettes accesed at https://www.uptodate.com/contents/vaping-and-e-cigarettes on 3 Feb 2022

17. Doll R. Tobacco: a medical history. J Urban Health. 1999;76(3):289-313. doi:10.1007/BF02345669

18. Addiction au tabac, Collège des Enseignants de Pneumologie – 2021

19. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, et al: Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update, Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services. Public Health Service. May 2008

20. Hartmann-Boyce J, Stead LF, Cahill K, Lancaster T. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2012 reviews. Addiction. 2013;108(10):1711-21

21. Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A US Public Health Service report. Am J Prev Med 2008; 35(2):158-176.

22. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2016; 387:2507

23. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2001;135:423

24. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, et al. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2014;: CD000031

25. Rigotti NA. Cytisine--a tobacco treatment hiding in plain sight. N Engl J Med 2014; 371:2429

26. Walker N, Howe C, Glover M, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. N Engl J Med 2014; 371:2353

27. Hurt RD, Ebbert JO, Hays TJ, McFadden DD. Treating Tobacco Dependence in a Medical Setting, CA Cancer J Clin 2009; 59:314-326

28. Hollingsworth H, King TEm Manaker S. E-cigarette or vaping product use associated lung injury (EVALI) https://www.uptodate.com/contents/e-cigarette-or-vaping-product-use-associated-lung-injury-evali? 1

29. Ghinai I, Pray IW, Navon L, et al. E-cigarette Product Use, or Vaping, Among Persons with Associated Lung Injury - Illinois and Wisconsin, April-September 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019;68:865

30. Patnode CD, Henderson JT, Coppola EL, et al. Interventions for Tobacco Cessation in Adults, Including Pregnant Persons: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2021; 325:280

31. Rigotti NA, Kathuria H, Kunins L. Patterns of tobacco use accessed at: https://www.uptodate.com/contents/patterns-of-tobacco-use on 17.03.2022

33

INFECȚIA CU VIRUSUL SARS-CoV2

Mihaela Lupșe

Istoric

În 31 decembrie 2019 Ministerul Sănătății din China anunță Organizația Mondială a Sănătății (OMS) despre o epidemie de 42 cazuri de pneumonie de cauză necunoscută care evoluează în Wuhan, provincia Hubei din China, cu rată mare de deces. Inițial, epidemia a fost considerată o zoonoză legată de piața de animale vii din Wuhan, motiv pentru care aceasta a fost închisă în 1 ianuarie 2020 pentru dezinfecție. În 7 ianuarie 2020 autoritățile chineze au anuntat că au identificat un nou tip de coronavirus a cărui structură genetică au făcut-o publică în 12 ianuarie 2020. Acest coronavirus a fost numit inițial coronavirusul Wuhan, sau noul coronavirus 2019 iar ulterior, după evidențierea asemănării genetice cu coronavirusul SARS, care a determinat epidemia de pneumonie severă din 2007, a fost numit SARS-CoV2 [1]. Acest virus s-a răspândit rapid, rezultând o epidemie în toată China și ulterior pe toate continentele. În 11 martie 2020 OMS declară pandemia determinată de SARS-CoV2 [2]. În februarie 2020, OMS a denumit boala produsă de SARS-CoV2, COVID-19 [3]. Coronavirusurile sunt agenți patogeni importanți pentru oameni și animale. Din momentul declarării pandemiei au fost înregistrate până în ianuarie 2022, cinci valuri pandemice cu peste 200 milioane de cazuri și aproape 5 milioane de decese.

Coronavirusul SARS-CoV2

Analiza genomului noului coronavirus și analiza filogenică au indicat faptul că acesta este un betacoronavirus, din același subgen cu virusul Sindromului Respirator Acut Sever (SARS) – similitudine 79% și a virusului Sindromului Respirator din Orientul Mijlociu (MERS) – similitudine 50%, dar dintr-o cladă diferită [4]. Grupul de studiu al Coronavirusurilor al Comitetului Internațional pentru taxonomia virusurilor a propus ca acest coronavirus să fie desemnat Sindrom Respirator Acut Sever 2 (SARS-CoV2) în data de 11 februaruie 2020 [5]. SARS-CoV2 este un virus ARN monocatenar, cu înveliș și o nucleocapsidă. La exterior aceste virusuri au proeminențe caracteristice în formă de băț (proteina spike) care se proiectează de pe suprafața lor și care în micrografiile electronice creează o imagine care amintește de coroana solară, de unde derivă și numele lor [6].

Receptorul celulelor gazdă pentru legarea SARS-CoV2 este același ca și pentru SARS-CoV, enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE2) de care se leagă proteina spike prin domeniul de legare a receptorilor proteinei spike – RbdP [7]. Proteaza celulară

TMPRSS2 pare, de asemenea, importantă pentru intrarea SARS-CoV2 în celulă [8].

Genomul virusului SARS-CoV2 evoluează în timp, mutațiile afectând în special subunitatea S1. Majoritatea mutațiilor din genomul SARS-CoV2 nu au impact asupra funcției virale, dar anumite variante au câștigat o atenție deosebită, datorită creșterii transmisibilității și/sau patogeniei. Fiecare variantă a fost inițial numită după zona în care a fost izolată pentru prima dată, și apoi cu litere grecești după momentul apariției [9].

Una din mutațiile decelate la începutul pandemiei a fost o substituție D614G (glicină pentru acid aspartic) care a devenit polimorfismul dominant la nivel global [10]. și care realizează niveluri mai ridicate de virus în tractul respirator, legare mai mare la ACE-2 și replicare și transmisibilitate crescute în comparație cu polimorfismul D614 sălbatic [11]. Variantele virale înregistrate până la ora actuală sunt:

- Alpha (linia B.1.1.7) – Această variantă, cunoscută și sub numele de 20I/501Y.V1, a fost identificată pentru prima dată în Marea Britanie la sfârșitul anului 2020 și a fost asociată temporar cu o creștere a numărului de cazuri global și cu o severitate mai mare a bolii [12,13]. Mai multe studii indică faptul că serul de la pacienții vaccinați anti COVID-19 își menține activitate neutralizantă față de varianta Alpha [14]. O mutație în această variantă este o deleție a proteinei spike la aminoacizii 69-70, astfel că unele teste moleculare SARS-CoV2 nu sunt în măsură să detecteze gena S care codifică proteina spike, atunci când această deleție este prezentă. Aceste teste ar fi în continuare capabile să detecteze ARN-ul viral prin prezența genei N [15].
- Beta cunoscută și ca varianta B.1.351 a fost identificată în Africa de Sud și a fost asociată cu o creștere a severității bolii și ratei de deces și de asemenea cu o rezistență la imunitatea conferită de vaccinare sau de o infecție anterioară [16].
- Gamma sau P.1 sau B.1.1.28.1, izolată în Brazilia are mutația E484K asociată cu evadarea imunitară (numar mare de cazuri la vaccinați și la cei cu istoric de boală) și cu rezistență la tratamentul cu anticorpi monoclonali.
- Delta sau B.1.617.2, cunoscută și sub numele de 20A / S: 478K, a fost identificată pentru prima dată în India în decembrie 2020 și a devenit cea mai răspândită variantă global începând din vara anului 2021. Datele arată că varianta Delta este mai transmisibilă decât Alpha, este asociată cu un risc mai mare de spitalizare, eficacitatea vaccinurilor este ușor redusă împotriva infecției simptomatice dar rămâne ridicată împotriva bolii severe și a spitalizării [17].
- Epsilon (liniile B.1.427 și B.1.429) au fost izolate în 2020 în California de Sud și până în ianuarie 2021 fuseseră identificate și în alte țări [18]. Variantele conțin mai multe mutații ale proteinelor spike, care sunt asociate cu o creștere a intrării virusului în celule și o reducere a susceptibilității la neutralizarea de către plasma convalescentă și anticorpii postvaccinali in vitro [19].
- Omicron, evidențiată în Africa de Sud în decembrie 2021, a rezultat în urma unui număr mare de mutații, este mai transmisibilă decât varianta delta, mai puțin influențată de vaccinare și determină forme mai ușoare de boală, cu durată de spitalizare și rată de deces mai mici [20]. Este responsabilă de producerea celui de al cincelea val al pandemiei.

Epidemiologia infectiei cu SARS-CoV2

La nivel global, au fost raportate peste 200 de milioane de cazuri confirmate de COVID-19. De la primele rapoarte de cazuri din Wuhan, de la sfârșitul anului 2019, au fost confirmate cazuri pe toate continentele. Numărul cazurilor raportate este subestimat, deoarece doar o parte a infecțiilor acute sunt diagnosticate și raportate, boala evoluând frecvent asimptomatic sau ușor. Studiile de seroprevalență din Statele Unite și Europa au sugerat că rata expunerii anterioare la SARS-CoV2 depășește incidența cazurilor raportate de peste 10 ori [21].

Principalul mod de transmitere a infecției cu SARS-CoV2 este transmiterea respiratorie directă, prin contactul de la distanță mică (aproximativ doi metri), prin intermediul particulelor respiratorii inhalate sau care intră în contact direct cu membranele mucoase. Infecția poate apărea și dacă mâinile unei persoane sunt contaminate cu aceste secreții sau prin atingerea suprafețelor contaminate și apoi atingerea mucoaselor, deși suprafețele contaminate nu sunt considerate a fi o cale majoră de transmitere.

SARS-CoV2 poate fi transmis și prin aerosoli, dar măsura în care acest mod de transmitere a contribuit la pandemie este incertă [22]. Studiile care utilizează imagistică specializată pentru a vizualiza expirațiile respiratorii au sugerat că picăturile respiratorii pot fi aerosolizate sau transportate într-un nor de particule și pot avea traiectorii orizontale la peste 6 metri (vorbit, tuse sau strănut) [23]. Recomandările privind măsurile de precauție aeriene în cadrul asistenței medicale variază în funcție de locație, fiind universal recomandate atunci când se efectuează proceduri generatoare de aerosoli.

SARS-CoV2 a fost detectat în specimenele nonrespiratorii inclusiv: scaun, sânge, secreții oculare și spermă, dar rolul acestor situsuri în transmitere este incert [24]. Mai multe rapoarte au descris detectarea ARN-ului SARS-CoV2 în scaun, chiar și după ce ARN-ul viral nu a mai putut fi detectat din secretiile nazo-faringiene, dar cultivarea din scaun a fost excepțională [25]. Detectarea ARN-ului viral în sânge a fost raportată în unele studii dar, probabilitatea transmiterii prin sânge pare scăzută, iar infecția posttransfuzională nu a fost raportată pentru SARS-CoV2 sau pentru alte beta-coronavirusuri [26].

Excreția virală și perioada de infecțiozitate sunt incerte. Potențialul de transmitere a SARS-CoV2 începe cu 1-2 zile înainte de apariția simptomelor, persistă în primele 7 până la 10 zile de boală, fiind puțin probabilă după această perioadă, în special pentru pacienții imunocompetenți cu infecție nonseveră [27].

Durata excreției virale este variabilă și poate crește odată cu vârsta și cu severitatea bolii [28]. ARN-ul viral detectabil nu indică neapărat prezența virusului infecțios și se pare că există un prag al nivelului de ARN viral sub care infecțiozitatea este puțin probabilă. Detectarea prelungită a ARN-ului viral în secrețiile respiratorii superioare, uneori până la câteva luni, în special la imunocompromiși, nu indică o infecțiozitate prelungită [29]. Riscul de transmitere depinde de: tipul contactului (intrafamilial, în spital și instituții de îngrijire pe termen lung, în contactul strâns extrafamilial), durata expunerii (peste 15 minute), utilizarea măsurilor preventive și de factorii individuali probabili (de exemplu, cantitatea de virus din secrețiile respiratorii) [30, 31, 32]. Mulți indivizi nu transmit SARS-CoV2 către nimeni altcineva, iar datele epidemiologice sugerează că o minoritate de cazuri este responsabilă de majoritatea infecțiilor secundare [33].

Riscul transmiterii în mediul extern pare să fie substanțial mai mic decât în interior, deși datele sunt limitate. Cu toate acestea, contactul strâns cu o persoană infectată rămâne un risc și în aer liber [34].

Transmiterea asimptomatică sau presimptomatică a fost bine documentată, desi riscul de transmitere este mai mic decât în perioada simptomatică [35]. Nivelurile și durata excreției ARN-ului viral din căile respiratorii superioare la pacienții asimptomatici sunt, similare cu cele ale pacienților simptomatici [36].

Rezistența virusului SARS-CoV2 la diferiți dezinfectanți (inclusiv etanolul la concentrații cuprinse între 62 și 71%) este de un minut, la lumina soarelui de 15-20 de minute, la lumină ultravioletă-B inactivarea este mai rapidă [37]. Durata persistenței virusului pe suprafețe depinde de: temperatura ambiantă, umiditatea relativă și mărimea inoculului inițial [38].

Riscul de transmitere prin contactul cu animalele de companie este incert, deși s-au raportat cazuri transmise de la nurcă la om, iar CDC recomandă izolarea și față de animale în perioada de autoizolare în boală [39].

Răspunsul imun la infecție

Anticorpii specifici SARS-CoV2 și răspunsul mediat celular apar după infecție, sunt protectoare pentru unele variante de îngrijorare și pot fi detectate cel puțin un an după vindecare. Imunitate umorală, anticorpii serici dezvoltati, depind de severitatea bolii și pot lipsi la asimptomatici [40]. Anticorpii neutralizanți scad în general pe parcursul mai multor luni după infecție, deși studiile au raportat o activitate de neutralizare detectabilă până la 12 luni [41].

Riscul de reinfecție pe termen scurt în primele câteva luni după infecția inițială este scăzut și depinde de tipul de variantă, fiind raportat la varianta omiron. Infecția anterioară reduce riscul de infecție în următoarele 6-7 luni cu 80-85 %. Vârsta peste 65 de ani a fost asociată cu o rată mai mare de reinfecție. Reinfectarea cu variante de îngrijorare care sunt

mai puțin susceptibile la neutralizarea anticorpilor generați împotriva virusului de tip sălbatic, a fost documentată [42].

Profilaxia infecției cu SARS-CoV2

În zonele în care transmisia comunitară este răspândită, controlul infecțiilor pentru toți indivizii justifică strategiile preventive, pentru a reduce expunerile potențiale. Măsurile suplimentare sunt justificate pentru pacienții cu COVID-19 suspect sau confirmat.

Dacă transmiterea comunitară a SARS-CoV2 este prezentă, populația este încurajată să practice distanțarea socială evitând aglomerația și menținând o distanță de 1-2 metri de ceilalți și să poarte măști chirurgicale [43]. Măștile chirurgicale reduc transmiterea, expunerea și încărcătura virală, prevenind infecția și formele severe. Persoanele care îngrijesc acasă persoane cu COVID-19 suspectat sau dovedit, ar trebui să poarte o mască atunci când se află în aceeași cameră cu această persoană. Respiratoarele filtrante tip N95 sau FFP2 care filtrează 95% din particulele de 0,3 micrometri si FFP3 care filtrează 99% din particule sunt recomandate pentru sectorul medical, în special în activitatile generatoare de aerosoli [44]. Protecția ochilor cu ochelari sau viziere este recomandată în spital, rolul acestora fiind de a reduce și mai mult riscul de infecție [45]. Alte măsuri generale recomandate pentru a reduce transmiterea infecției sunt: spălarea mâinilor sau dezinfecția cu soluții alcoolice 70%, în special după atingerea suprafețelor în public, igiena respiratorie (de exemplu, acoperirea tusei sau strănutului), evitarea atingerii feței (în special a ochilor, nasului și gurii), curățarea și dezinfectarea obiectelor și a suprafețelor care sunt atinse frecvent, aerisirea și ventilația adecvată a spațiilor interioare [46].

Screening-ul periodic pentru infecția cu SARS-CoV2 prin teste antigenice sau moleculare este recomandat în: centrele de îngrijire pe termen lung, centrele de dializă, secțiile de oncologie și transplant, pentru a identifica rapid cazurile, astfel încât persoanele infectate asimptomatice sau presimptomatice să poată fi izolate și contactele carantinate, în scopul prevenirii apariției focarelor [47].

La 11 martie 2020, OMS a declarat pandemia de COVID-19 pentru a sublinia gravitatea situației și a îndemna toate țările să ia măsuri de detectare a infecției și prevenire a răspândirii. În întreaga lume, țările au întreprins măsuri non-farmaceutice de contenție a infecției: ordinele de distanțare socială / fizică, munca la domiciliu, închiderea școlilor, locațiilor și afacerilor neesențiale, interzicerea adunărilor publice, restricțiile de călătorie, identificarea și izolarea agresivă a cazurilor, urmărirea contacților și carantinarea lor [48, 49]. Aceste masuri au fost instituite sau restrânse etapizat, în funcție de evoluția infecției. Odată introdusă vaccinarea, persoanele complet vaccinate au beneficiat de reducerea restricțiilor.

Perioada de carantină recomandată a fost inițial de 14 zile de la data ultimei expuneri, ulterior a fost redusă la 10 zile, apoi la 7 zile pentru nevaccinați și 5 zile pentru vaccinați, cu condiția ca persoana carantinată să rămână asimptomatică [50]. Testarea (în mod ideal la cinci până la șapte zile după expunere) este recomandată, de asemenea, după un contact strâns pentru a identifica cu promptitudine noile infecții [51]. Persoanele complet vaccinate au fost exceptate de la sugestiile de auto-carantină de mai sus până la apariția variantei Omicron, când s-a recomandat și pentru acestea o carantină de 5 zile.

Persoanele cu antecedente de infecție în ultimele 180 de zile sunt exceptate de la aceste recomandări de auto-carantină și testare [52].

FDA a emis o autorizație de utilizare de urgență pentru anticorpii monoclonali casirivimab-imdevimab pentru a preveni infecția cu SARS-CoV2 la persoane cu vârsta peste 12 ani, care au avut contact strâns cu o persoană cu infecție și care prezintă un risc ridicat de progresie spre formă severă de COVID-19 sau ar putea să aibă un răspuns imun inadecvat la vaccinarea COVID-19 [53]. Doza pentru profilaxia post-expunere este de 600 mg-600 mg casirivimab-imdevimab sub formă de injecție subcutanată sau perfuzie intravenoasă administrată o dată cât mai curând posibil după expunere, de preferat în primele 4 zile; pentru cei care se așteaptă să aibă un răspuns imun inadecvat la vaccinare și care au expunere continuă la SARS-CoV2, doze ulterioare de 300 mg-300 mg casirivimab-imdevimab pot fi administrate la fiecare patru săptămâni pe durata

expunerii. CDC a sugerat ca indivizii să aştepte 90 de zile înainte de vaccinare după ce au primit anticorpi monoclonali, pentru a evita interferenţele potenţiale cu răspunsul la vaccin [54]. Activitatea antivirală a casirivimab-imdevimab s-a păstrat pentru variantele de îngrijorare dar a fost anihilată de varianta Omicron. Reacţiile la locul administrării şi cele legate de perfuzie (de exemplu, înroşirea feţei, febră, dificultăţi de respiraţie) au apărut foarte rar şi la doze mai mari decât dozele autorizate.

Hidroxiclorochina şi ivermectina au fost subiectul unor studii randomizate controlate placebo privind eficienţa lor în prevenirea infecţiei, dar nu s-au arătat eficiente [55, 56].

Tabloul clinic

Infecţia cu SARS-CoV2 poate evolua asimptomatic în o treime din cazuri, procentul putând fi mai mare la tineri [57]. Pacienţii cu infecţie asimptomatică pot prezenta anomalii clinice şi imagini tipice sau atipice pe CT pulmonar [58]. Unii indivizi care sunt asimptomatici în momentul diagnosticului pot să dezvolte simptome în prima săptămâna după testare [59].

Spectrul infecţiei simptomatice variază de la uşoară la critică; majoritatea infecţiilor (80%) sunt uşoare, 15% sunt severe şi 5% sunt critice [60]. Rata generală a mortalităţii este de 2,3-5,5%, creşte exponenţial cu vârsta şi diferă în funcţie de varianta de îngrijorare.

Factorii de risc pentru formele severe sunt reprezentaţi de: vârsta avansată, obezitate, sexul masculin, rasa neagră, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, bolile pulmonare cronice, bolile cardiovasculare, insuficienţa renală, transplantul [61].

Vârsta mediană a cazurilor variază între 49 şi 56 de ani, rata de spitalizare pentru COVID-19 a crescut odată cu vârsta, cu o rată de 1% pentru cei cu vârste cuprinse între 20 şi 29 de ani, de 4% pentru cei cu vârsta cuprinsă între 50 şi 59 de ani şi 18% pentru cei cu vârsta peste 80 de ani [62, 63, 64].

Anumiţi parametri de laborator s-au asociat cu evoluţia nefavorabilă: limfopenia, trombocitopenia, creşterea enzimelor hepatice, lactat dehidrogenază crescută (LDH), markerii inflamatori (PCR şi feritina) crescuţi şi citokinele inflamatorii (de exemplu, interleukina 6 (IL-6) şi factorul de necroză tumorală (TNF -alfa), D-dimeri crescuţi, timp crescut de protrombină (PT), troponină crescută, creatin fosfokinază crescută (CPK), afectare renală acută [65, 66].

În 11 februarie 2020, OMS a denumit boala determinată de infecţia cu SARS-CoV2, COVID-19.

Perioada de incubaţie pentru COVID-19 este în general de 14 zile, majoritatea cazurilor apărând la aproximativ 5,5 zile de la expunere, incubaţia scăzând la variantele de îngrijorare cu transmisibilitate crescută [67].

Manifestările clinice de debut sunt: astenia, febra, tusea, mialgiile şi cefaleea. Alte caracteristici, inclusiv diareea, dureri în gât şi anomalii ale mirosului sau gustului, sunt descrise în special la tineri. Pneumonia este cea mai frecventă manifestare gravă a infecţiei, caracterizată în principal prin: febră, tuse seacă, dispnee şi infiltrate bilaterale pe imagistica toracică [62,68]. Deşi unele manifestări clinice (în special anosmia şi disgeuzia) sunt mai frecvente în COVID-19, nu există simptome sau semne specifice [69]. Anumite semne şi simptome nespecifice, cum ar fi: căderea, declinul general al stării de sănătate şi delirul, au fost descrise la adulţii vârstnici, în special la cei cu vârsta peste 80 de ani şi la cei cu tulburări neurocognitive anterioare [70].

Modificări dermatologice de tipul: erupţii maculopapulare, vezicule, urticarie şi livedo reticularis tranzitoriu, noduli purpurici pe falangele distale la pacienţii tineri cu COVID-19, sunt nespecifice şi rare [71].

Unii pacienţi cu simptome iniţial non-severe pot progresa pe parcursul unei săptămâni dezvoltând insuficienţa respiratorie acută în medie la 5-8 zile de la debutul bolii [72].

Au fost descrise mai multe complicaţii ale COVID-19: sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) la 12-24% din spitalizaţi, complicaţii cardiace şi cardiovasculare (aritmii, leziuni miocardice, insuficienţă cardiacă şi şoc), complicaţii tromboembolice (tromboembolismul venos (TEV), inclusiv tromboza venoasă profundă (TVP) şi embolia pulmonară (PE), embolii arteriale), complicaţii neurologice (encefalopatia, accidentul vascular cerebral, tulburările de mişcare, deficienţele motorii şi senzoriale, ataxia şi convulsiile), complicaţii inflamatorii

(febră persistentă, markeri inflamatori crescuți și citokine proinflamatorii crescute). Au fost descrise și alte complicații inflamatorii și manifestări mediate de auto-anticorpi: sindromul Guillain-Barré cu debut la 5 până la 10 zile după simptomele inițiale li sindromul inflamator multisistemic la copii [73, 74, 75, 76].

Infecțiile secundare nu par a fi complicații frecvente ale COVID-19 în general, rata raportată în diverse studii fiind de 8% [77]. Mai multe studii au descris aspergiloza invazivă prezumtivă la pacienții imunocompetenți cu ARDS din COVID-19, deși frecvența acestei complicații este incertă [78]. Au fost raportate cazuri de mucormicoză la pacienții cu COVID-19 acut și recent, diabetul zaharat și administrarea de glucocorticoizi au fost factori de risc frecvenți [79].

În puținele autopsii efectuate, ARN SARS-CoV2 a fost detectat în: rinichi, ficat, inimă, creier și sânge, în plus față de specimenele tractului respirator, sugerând că virusul diseminează sistemic; nu se știe dacă efectele citopatice virale directe în aceste situri contribuie la complicațiile observate [80].

Timpul necesar recuperării după COVID-19 este foarte variabil (săptămâni pentru formele ușoare, luni pentru cele severe) și depinde de vârstă, comorbiditățile preexistente și severitatea bolii. Cele mai frecvente simptome persistente includ: oboseala, dispneea, durerea toracică, tusea și deficitele cognitive. Aceste simptome și altele care pot apare sau persista după boala acută chiar și peste 12 săptămâni constituie ceea ce se cheamă Long COVID [81].

Date paraclinice

Analizele de laborator modificate la pacienții spitalizați cu COVID-19 includ: limfopenie (90% din pacienți), trombocitopenie, niveluri crescute de transaminazelor aproximativ 30% din pacienți, niveluri crescute de lactat dehidrogenază, markeri inflamatori crescuți (feritină, proteină C reactivă și viteza de sedimentare a eritrocitelor) și anomalii ale testele de coagulare. Niveluri ridicate ale D dimerilor și limfopenia mai severă, au fost asociate cu forme critice sau mortalitate crescută. Procalcitonina este de obicei în limite normale, fiind crescută la pacienții din terapie intensivă cu coinfecții bacteriene [62, 82].

Imagistica în COVID-19

Principala afectare în COVID-19 este pneumonia. Radiografiile toracice pot fi normale în cazul bolii precoce sau ușoare. Descoperirile radiografice anormale mai frecvent întâlnite au fost consolidarea și opacitățile cu aspect de sticlă mată, cu distribuție bilaterală, periferic subpleural și inferior. Afectarea pulmonară crește pe parcursul bolii, cu un vârf de severitate la 10-12 zile de la debutul simptomelor. A fost descris și pneumotoracele și pneumomediastinul spontan, deși sunt relativ neobișnuite și legate de ventilatia CPAP [83].

Deși tomografia computerizată toracică (CT) poate fi mai sensibilă decât radiografia toracică și unele descoperiri CT toracice pot fi caracteristice COVID-19, nici o investigație nu poate exclude complet diagnosticul. CT toracică nu se recomandă pentru screeningul sau diagnosticarea COVID-19 ci este rezervată evaluării pacienților spitalizați. Societatea Radiologică din America de Nord a clasificat modificările pe CT ca fiind: tipice, nedeterminate sau atipice pentru COVID-19 și a sugerat un limbaj comun pentru raportul de interpretare [84, 85]. CT toracică la pacienții cu COVID-19 evidențiază cel mai frecvent următoarele anomalii: opacitate cu aspect de sticlă mată – 83%, opacitate cu aspect de sticlă mată si consolidare – 58%, îngroșarea pleurală adiacentă – 52%, îngroșarea septului interlobular – 48%, bronhograma aeriană – 46% [86]. Alte descoperiri mai puțin frecvente sunt: aspect de «crazy paving» (opacificări de sticlă mată cu îngroșare septală suprapusă), bronșiectazii, revărsat pleural, revărsat pericardic și limfadenopatie. În COVID-19 anomaliile CT toracice deși nu sunt specifice, sunt adesea bilaterale, au o distribuție periferică și implică lobii inferiori. Ca și în cazul radiografiilor toracice, CT toracică poate fi normală la debutul bolii, cu anomalii care apar pe parcursul bolii. Totuși, anomaliile CT toracice au fost identificate și la pacienți asimptomatici și chiar înainte de detectarea ARN-ului viral din probele respiratorii superioare. Rezoluția anomaliilor radiografice rămâne în urma ameliorarii clinice putând persista săptămâni după vindecarea clinică [87].

Ecografia pulmonară a fost descrisă pentru evaluarea implicării pulmonare la pacienții cu suspiciune

de COVID-19, atunci când alte resurse imagistice nu sunt disponibile. Constatările ecografice pulmonare la pacienții cu COVID-19 au inclus: îngroșarea și întreruperea liniei pleurale; liniile B vizibile sub pleură care apar discrete, multifocale sau confluente; consolidări neuniforme, benzi și noduli și semne de bronhogramă aeriană în consolidări [88].

Particularități ale tabloului clinic

Femeile însărcinate și care alăptează – Abordarea generală a prevenirii, evaluării, diagnosticului și tratamentului femeilor însărcinate cu suspiciune de COVID-19 este în mare măsură similară cu cea a persoanelor care nu sunt gravide. Femeile cu diagnostic de COVID-19 au risc mai mare de preeclampsie/eclampsie, de boală severă și de internare la terapie intensivă și de asemenea mortalitatea maternă și nașterea prematură mai frecventă cu indicele de morbiditate peri-neonatală crescut. Febra și scurtarea respirației au fost asociate cu un risc crescut de complicații materne și neonatale. Femeile cu diagnostic de COVID-19 asimptomatic au risc mai mare doar pentru morbiditatea fetală și preeclampsie. Dintre femeile care au avut test RT-PCR SARS-CoV2 pozitiv, un procent mic au născut copii pozitivi, mai ales cele care au născut prin secțiune cezariană. Alăptarea nu se asociază cu transmiterea infecției la sugar [89].

Copiii – Infecția simptomatică la copii pare a fi relativ neobișnuită; atunci când apare, este de obicei ușoară, deși au fost raportate și cazuri severe. Principala complicație semnalată la copil este sindromul inflamator multisistemic care apare de obicei la 2-4 săptămâni de la infecție, la copii cu vârsta medie de 9 ani. Tabloul clinic este reprezentat de febra persistentă, manifestări gastrointestinale, dureri abdominale, manifestări cutaneo-mucoase, afectarea cardiovasculară este frecventă. Analizele de laborator mai frecvent modificate sunt: markerii inflamatori și cardiaci. Electrocardiograma și ecocardiografia sunt recomandate. Tratamentul se face cu imunglobuline intravenoase, corticosteroizi, imunomodulatoare și aspirina. Mortalitatea este de 1.9% [90]. În cazul variantei omicron au fost semnalate mai multe cazuri simptomatice la copii, cu aspect pseudogripal sau crup mai ales la copilul mic.

Persoanele care trăiesc cu HIV – Impactul infecției cu HIV asupra istoriei naturale a COVID-19 este incert. Caracteristicile clinice apar la fel ca la populația generală. În mai multe studii observaționale de amploare, infecția cu HIV a fost asociată cu COVID-19 mai sever, cu rate mai mari de spitalizare și, în unele cazuri, cu mortalitate mai mare datorită COVID-19. De exemplu, într-un studiu de cohortă multicentric din Spania, rata mortalității ajustată în funcție de vârstă și sex a pacienților cu HIV și COVID-19 a fost de 3,7 la 10 000 de persoane, comparativ cu 2,1 la 10 000 pentru populația generală spaniolă [91].

Diagnosticul COVID-19

Diagnosticul bolii se bazează pe suspiciunea clinică, datele epidemiologice și se confirmă prin date de laborator. La pacienții simptomatici, posibilitatea de COVID-19 ar trebui luată în considerare în primul rând la cei cu: febră și / sau simptome ale tractului respirator (de exemplu, tuse, dispnee) sau cu boli severe ale tractului respirator inferior, fără nici o altă cauză. Alte simptome sugestive includ: tulburări ale mirosului sau ale gustului, mialgii și diaree în special la pacienții tineri [92, 93].

Linkul epidemiologic este confirmat dacă persoana simptomatică locuiește sau a călătorit în ultimele 14 zile într-o locație în care există o transmitere comunitară a SARS-CoV2; sau a avut un contact strâns cu un caz confirmat sau suspectat de COVID-19. Diagnosticul de certitudine este reprezentat de un test antigenic rapid sau de un test molecular ARN SARS-CoV2 pozitiv [94].

Recomandările de testare sunt reprezentate de: pacienți simptomatici, pacienți asimptomatici contacți cu persoane cu COVID-19 (ex: nou-născuți din mame cu COVID-19, contacți din centre de îngrijire pe termen lung, unități corecționale și de detenție, adăposturi pentru cei fără adăpost), screeningul pacienților internați în institutii în care prevalența este ridicată (de exemplu, ≥ 10% pozitivitate PCR în comunitate), înaintea procedurilor chirurgicale sau a procedurilor generatoare de aerosoli, înainte de a primi terapie imunosupresivă (inclusiv înainte de transplant) [95, 96].

Se va evita testarea pacienților asimptomatici cărora li s-a diagnosticat infecția cu SARS-CoV2 în

ultimele trei luni, din cauza probabilității reduse ca un test repetat pozitiv în acest interval să reprezinte o reinfecție activă. De asemenea nu se recomandă testarea după călătorie pentru persoanele complet vaccinate din comunitate care rămân asimptomatice [97].

Testul inițial preferat este NAAT (testul de amplificare a acidului nucleic), o reacție de polimerizare în lanț cu transcripție inversă (RT-PCR), pentru a detecta ARN-ul SARS-CoV2 din tractul respirator superior. Diferite teste amplifică și detectează diferite regiuni ale genomului SARS-CoV2 vizând două sau mai multe gene: nucleocapsidă (N), anvelopă (E) și spike (S) și ARN polimeraza (RdRp) dependentă de ARN [98]. Impactul mutațiilor SARS-CoV2 asupra preciziei testului, prin faptul că au loc la nivelul proteinei spike, pot scădea capacitatea SARS-CoV2 NAAT de a detecta gena S care codifică proteina spike. Majoritatea NAAT vor detecta totuși SARS-CoV2 ARN, chiar dacă nu reușesc să detecteze gena S mutantă, deoarece au fost concepute pentru a detecta mai mult de o genă țintă [108]. Eșecul țintei genei S poate fi folosit ca un marker pentru variantele care conțin mutații proteice spike în scopuri de supraveghere.

Testele rapide RT-PCR par să funcționeze comparativ cu NAAT standard de laborator, dar testele izotermice rapide pot fi mai puțin sensibile. Sensibilitatea testării depinde de: tipul și calitatea specimenului obținut (BAL > tampon nasofaringian, tampon nasofaringian > tampon orofaringian), de durata bolii la momentul testării (rezultate fals negative mai probabil în primele zile post-expunere și după ziua 21) și de specificitatea testului. Sensibilitatea testelor antigenice este mai mică decât cea a NAAT, iar testele antigen negative pot justifica confirmarea cu teste moleculare. Cu toate acestea, ele pot fi utile atunci când NAAT-urile nu sunt disponibile sau în cazul în care timpul de răspuns pentru NAAT este prea lung pentru a fi util din punct de vedere clinic. Testele antigenice necesită cantități mari de virus, fiind pozitive de obicei în primele 5 zile ale bolii. După această perioadă diagnosticul se face cu test molecular [99]. Majoritatea testelor antigenice vizează proteina nucleocapsidă, astfel încât mutațiile din proteina spike nu ar avea impact asupra preciziei unor astfel de teste antigenice.

Eșantioanele preferate sunt secrețiile respiratorii superioare: tamponul nazofaringian și orofaringian, tamponul nazal recoltat din ambele narine, spălarea / aspirarea nazală sau nazofaringiană, eșantion de salivă (1 până la 5 ml). Utilizarea secrețiilor respiratorii inferioare (aspirat traheal, lavaj bronhoalveolar) se recomandă la pacienții intubați orotraheal cu test negativ din secrețiile respiratorii superioare și la care suspiciunea de COVID-19 persistă [95]. Eșantioanele de căi respiratorii inferioare pot avea încărcături virale mai mari și sunt mai susceptibile de a da teste pozitive decât eșantioanele de căi respiratorii superioare [100]. Deși ARN-ul SARS-CoV2 poate fi detectat în specimenele nerespiratorii (scaun, specimene oculare, sânge), testarea acestor specimene are un rol limitat în diagnosticul COVID-19 [101].

Pacienții cu COVID-19 pot avea ARN SARS-CoV2 detectabil în probele tractului respirator superior săptămâni după apariția simptomelor; cu toate acestea, detectarea prelungită a ARN-ului viral nu indică neapărat o infecțiozitate continuă. De asemenea, au fost raportați pacienți cu COVID-19 vindecați și care au teste NAAT pozitive după clearance-ul ARN viral documentat. Până în prezent, nu există dovezi că această constatare reprezintă o infecție recidivantă sau recurenta [102]. Cu toate acestea, reinfecția poate fi confirmată numai folosind secvențierea genomică pentru a stabili că infecțiile au fost cauzate de două variante de virus diferite.

Pentru mulți pacienți, un singur rezultat NAAT negativ este suficient pentru a exclude diagnosticul de COVID-19. Cu toate acestea, testele NAAT fals-negative sunt posibile în special în condițiile unei recoltări necorespunzătoare sau când excreția virală este intermitentă. Dacă testarea inițială este negativă, dar suspiciunea pentru COVID-19 rămâne (de exemplu, simptome sugestive fără o cauză alternativă evidentă) se recomandă repetarea testului după 24-48 de ore după testul inițial. Precauțiile pentru controlul infecției pentru COVID-19 ar trebui să continue în timp ce se efectuează evaluarea repetată.

Pentru pacienții care prezintă trei până la patru săptămâni de la debutul bolii și au NAAT negativ, verificarea unui test serologic de preferat IgG poate

fi informativă [103]. Rezultatul NAAT neconcludent sau nedeterminat depinde de testul efectuat; în unele cazuri, un rezultat neconcludent indică faptul că a fost identificată doar una dintre cele două sau mai multe gene pe care le-a vizat testul NAAT. Aceste rezultate pot fi considerate rezultate pozitive prezumtive, având în vedere specificitatea ridicată a testelor NAAT. Dacă pacientul este la debutul bolii, retestarea poate fi utilă pentru confirmare.

Testele serologice detectează anticorpi împotriva SARS-CoV2 în sânge, ajutând la identificarea pacienților care au avut infecție cu SARS-CoV2, precum și a pacienților cu simptome debutate înainte cu 3-4 săptămâni. Deoarece testele serologice devin reactive la 7-10 zile de la debutul infecției, utilitatea lor în diagnostic este limitată [104]. Se recomandă detectarea anticorpilor IgG sau anticorpilor totali, mai degrabă decât anticorpii IgM, anticorpii IgA sau alte teste, datorită sensibilității lor mai mari. Probabilitatea ca IgG să fie pozitive în săptămâna 3 variază între 88 și 100% [105, 106]. Dacă se efectuează un test serologic pentru a identifica infecția anterioară la o persoană care a primit un vaccin COVID-19 cu proteină spike, ar trebui să se utilizeze un test care detectează anticorpi împotriva altora antigeni decât proteina spike. Vaccinarea ar trebui să conducă la un rezultat reactiv la un test serologic care detectează anticorpii împotriva proteinei spike; astfel de teste serologice nu pot distinge între infecția anterioară și vaccinarea anterioară. În schimb, vaccinarea nu ar duce la un rezultat reactiv la un test serologic care detectează numai proteina nucleocapsidică. Durata pozitivității IgG este variabilă, scade în timp și depinde de intensitatea răspunsului imun [107].

Cultură virală este rezervată cercetării și se realizează în laboratoare cu BSL3.

Evaluarea pacienților și managementul cazului

Obiectivul nostru în evaluarea pacienților spitalizați cu COVID-19 confirmat este de a evalua caracteristicile asociate cu forma severă de boală și de a identifica disfuncția organelor sau alte comorbidități care ar putea complica evoluția și terapia potențială.

Pacienții trebuie evaluați zilnic privind: hemoleucograma, glicemia, ureea, creatinina, transaminazele, creatin kinaza (CK), proteina C-reactivă (CRP), iar la pacienții cu formă severă de boală și coagulograma/fibrinogenul, D-dimerii. Dacă sunt modificate inițial sau în caz de agravare clinică se vor monitoriza: lactat dehidrogenaza (LDH), troponina, ECG (după inițierea fiecărui tratament cu risc de prelungire a intervalului QT).

De asemenea, se recomandă verificarea serologiilor pentru virusurile hepatitei B, hepatitei C și HIV. Hepatita virală cronică poate afecta hepatocitoliza și poate exacerba hepatotoxicitatea medicamentoasă iar infecția HIV subiacentă poate modifica evaluarea riscului evolutiv.

Radiografia toracică este obligatorie la toți pacienții spitalizați cu COVID-19, pentru evaluarea inițială a complicațiilor pulmonare și a amplorii afectării pulmonare. CT toracică este rezervată pentru circumstanțe care ar putea schimba managementul clinic.

Ecocardiografia este rezervată pacienților cu COVID-19 pentru situațiile în care crește nivelul de troponină, apare instabilitate hemodinamica sau alte constatări cardiovasculare sugestive de cardiomiopatie.

Infecția bacteriană secundară nu a fost raportată frecvent în COVID-19; dacă acest lucru este suspectat se recomandă recoltarea a două perechi de hemoculturi și frotiu și cultură din spută. Procalcitonina poate fi determinată pentru a evalua riscul infecției bacteriene secundare, fiind mai sensibilă la debutul bolii.

Mai multe studii sugerează o rată ridicată de complicații trombembolice la pacienții spitalizați cu COVID-19, în special la cei cu forme critice de boală. Prevenirea farmacologică a trombembolismului venos se recomandă pentru toți pacienții spitalizați cu COVID-19, în conformitate cu recomandările mai multor societăți de experți [109]. Terapia cronică antiagregantă cu aspirină nu se va întrerupe dacă nu există alte motive pentru a o opri (leziunea renală, hemoragie gastro-intestinală).

Utilizarea antiinflamatoarelor nonsteroidiene (AINS) se face pentru efectul antipiretic, alături de acetaminofen, și se recomandă dozele minime eficiente pentru a reduce riscul efectelor adverse. Informatiile inițiale cu privire la efectele negative

potențiale ale AINS la pacienții cu COVID-19 nu au fost susținute de majoritatea datelor observaționale [110].

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) sau blocanții receptorilor angiotensinei (ARB) – trebuie continuați în ciuda speculațiilor potrivit cărora pacienții cu COVID-19 care primesc acești agenți pot prezenta un risc crescut de evoluție severă. Statinele vor fi continuate la pacienții cu COVID-19 aflați în tratament cronic. O proporție mare de pacienți cu COVID-19 sever au boli cardiovasculare subiacente, diabet zaharat și alte indicații pentru utilizarea statinelor iar leziunea cardiacă acută este o complicație posibilă în COVID-19 [111]. Creșterea transaminazelor în COVID-19 nu este o contraindicație pentru utilizarea statinelor, cu atât mai mult cu cât acestea ar putea avea un efect de reducere a inflamației și a riscului de deces [112].

Terapia specifică COVID-19

Inițial, toate medicamentele utilizate în COVID-19 au fost off-label. La ora actual, în urma studiilor clinice, unele medicamente au fost respinse iar altele au primit autorizatii de urgență pentru utilizare. Datele clinice sugerează o reducere a mortalității cu dexametazonă și cu tocilizumab adjuvant sau baricitinib și un posibil beneficiu clinic cu remdesivir. Pe baza patogeniei COVID-19, antiviralele, imunitatea pasivă, interferonii au mai multe șanse să funcționeze devreme în cursul infecției, în timp ce imunomodulatoarele pot avea un impact mai mare în evoluția bolii.

În Romania primul Protocol național de tratament a infecției cu SARS-CoV2 a fost publicat în martie 2020 și de atunci au apărut 7 versiuni actualizate ale acestuia [OMS 487/2020, OMS 533/2021, OMS 2103/2021, OMS 2961/2021, OMS 74/2022].

Tratamentul COVID-19 este diferențiat în funcție de forma clinică a bolii (clasificarea OMS): ușoară (fără pneumonie, majoritatea nu au nevoie de spitalizare), moderată (cu pneumonie dar fără necesar de oxigenoterapie), severă (cu necesar de oxigenoterapie), critică (necesar de ventilație mecanică invazivă sau non-invazivă). Dacă pacienții dezvoltă dispnee au cel puțin o boală de severitate moderată, iar acești pacienți necesită spitalizare.

Boala ușoară necesită îngrijire la domiciliu, cu o monitorizare atentă pentru agravarea clinică. Tratamentul este unul simptomatic. FDA a acordat autorizație de utilizare de urgență pentru plasma convalescentă și anticorpii monoclonali pentru pacienții cu formă ușoară de boală dar potențial de evoluție severă datorită comorbidităților sau lipsei de răspuns la vaccin datorită imunodepresiei. De asemenea se recomandă să nu se utilizeze dexametazona la pacienții cu boală non-severă.

Pacienții cu boală severă si critică se tratează în spital și se recomandă ca antiviral remdesivirul asociat cu dexametazonă (sau tocilizumab sau baricitinib).

Remdesivirul este aprobat pentru pacienții spitalizați cu COVID-19, indiferent de severitate dar este prioritizat pentru pacienții cu oxigen cu flux redus la momentul inițial. Analiza datelor din studii clinice sugerează că remdesivirul reduce mortalitatea la pacienții care au suplimentar oxigen cu debit scăzut.

Datele clinice sugerează că dexametazona reduce mortalitatea cu 12,3% la pacienții cărora li se administrează suplimentar oxigen [113]. În lipsa dexametazonei se poate folosi un alt glucocorticoid în doza echivalentă. Doza recomandată de dexametazonă este de 6 mg pe zi timp de 10 zile sau până la externare, oricare dintre acestea este mai scurtă. Pacienții cărora li se administrează glucocorticoizi vor fi monitorizați pentru efectele adverse: hiperglicemie și un risc crescut de infecții bacteriene, fungice și cu *Strongyloides stercoralis*. Daca pacienții au markeri inflamatori semnificativ crescuți (de exemplu, CRP ≥ 75 mg/L) și necesarul de oxigen în creștere (cu peste 6L/min/24 ore sau escaladarea de la canula nazală) în ciuda inițierii dexametazonei, se recomandă asocierea de baricitinib sau tocilizumab, în funcție de situatie [114, 115]. Nu se recomandă baricitinib la pacienții care au primit tocilizumab și invers. Nu există date care să compare în mod direct baricitinibul cu tocilizumab, iar alegerea dintre ele depinde de disponibilitate.

La pacienții care necesită ventilație mecanică sau ECMO se recomandă doze mici de dexametazonă și tocilizumab (în primele 24 până la 48 de ore de la

internarea pe terapie intensivă). Baricitinibul nu a fost evaluat la această populație.

Utilizarea plasmei de convalescent și a anticorpilor monoclonali la pacienții cu forme severe este controversată, deoarece nu s-a demonstrat beneficiul clinic.

Utilizarea de hidroxiclorochină sau clorochină, lopinavir/ritonavir, darunavir/cobicistat, ivermectina la pacienții spitalizați nu se recomandă întrucât fie datele clinice nu arată un raport favorabil beneficiu/risc fie, nu există studii clinice care să le confirme eficacitatea.

Baricitinib și alți inhibitori JAK

Baricitinibul este un inhibitor Janus kinază (JAK) utilizat pentru tratamentul artritei reumatoide care a fost identificat ca o potențială intervenție pentru COVID-19 datorită mecanismului său de acțiune, proprietăților sale anticitokinice cunoscute și a unui mecanism antiviral potențial. Utilizarea baricitinibului în asociere cu Remdesivirul în trialul clinic randomizat dublu-orb de fază 3 ACTT-2 a demonstrat o reducere a timpului de vindecare (definit ca externarea din spital sau spitalizarea continuă fără a fi nevoie de oxigen sau îngrijire medicală). În studiul COV-BARRIER în care Baricitinibul a fost asociat terapiei standard de îngrijire, nu a demonstrat o reducere a insuficienței respiratorii și decesului, dar a redus cu 38,2% mortalitatea la 28 zile comparativ cu placebo în special la pacienții care aveau oxigenoterapie cu flux inalt sau ventilație non-invazivă [114]. Frecvența evenimentelor adverse grave, a infecțiilor și a evenimentelor trombembolice venoase a fost similară între grupurile tratate cu baricitinib și placebo. Baricitinibul ar putea fi o opțiune pentru pacienții care necesită oxigen cu debit crescut sau ventilație neinvazivă și pentru pacienții care au oxigen cu debit scăzut, dar care au risc de evoluție nefavorabilă, în ciuda inițierii dexametazonei. Doza recomandată este 4 mg oral o dată pe zi, timp de până la 14 zile. Doza se reduce la pacienții cu insuficiență renală și este contraindicat la un clearance creatininic <15 ml/min. Utilizarea baricitinibului se face cu precauție la pacienții imunocompromiși. În Statele Unite a fost emisă o autorizație de utilizare de urgență pentru baricitinib în combinație cu remdesivir la pacienții cu COVID-19 care necesită oxigen sau suport ventilator [114, 116]. Tofacitinib (10 mg de două ori pe zi timp de până la 14 zile), un alt inhibitor al JAK, poate fi o alternativă la baricitinib [117].

Inhibitori ai căii IL-6 (tocilizumab)

Markerii inflamatori (de exemplu: PCR, D-dimeri, feritină) și citokinele proinflamatorii crescute (IL -6) sunt asociați cu prognostic negativ în COVID-19 și blocarea căii inflamatorii poate preveni progresia bolii [118]. Mai mulți agenți care vizează calea IL-6 au fost evaluați în studii randomizate pentru tratamentul COVID-19: blocanții receptorilor IL-6 tocilizumab și sarilumab și inhibitorul direct al IL-6 siltuximab.

Tocilizumabul, recomandat initial în tratamentul bolilor reumatologice, este utilizat în formele severe și critice de COVID-19 în doza unică de 8 mg/kgc (max800mg), ca opțiune pentru persoanele care necesită oxigen cu flux inalt sau suport respirator mai intens sau la pacienții cu necesar redus de oxigen dar cu potențial mare de agravare, în ciuda inițierii dexametazonei. Nu se asociază cu baricitinibul. De asemenea trebuie evitat la persoanele cu hipersensibilitate la tocilizumab, infecții bacteriene sau fungice, număr absolut de neutrofile <1000/microL, număr de trombocite <50.000/microL, alanină aminotransferază > de 10 ori limita superioară a normalului și risc crescut de perforație gastro-intestinală. Tocilizumabul trebuie evitat la persoanele imunodeprimate, deoarece foarte puține au fost incluse în studiile randomizate. Datele referitoare la sarilumab sunt mai puține decât cele referitoare la tocilizumab [119,120, 121]. Tocilizumabul în trialurile clinice a redus mortalitatea la 28 zile comparativ cu placebo și a redus necesarul de ventilație mecanică [119, 120]. Imunosupresia de lungă durată produsă de Tocilizumab poate crește riscul de infecții secundare severe bacteriene și fungice și de asemenea crește riscul de hepatită toxică [122].

Inhibitori ai caii Interleukinei-1(IL-1)

Interleukina-1 este o citokină pro-inflamatorie care a fost asociată cu severitatea COVID-19 și mai multe studii observaționale au sugerat că tratamentul cu inhibitori ai IL-1 (de exemplu, anakinra) scade mortalitate asociată COVID-19 [123]. Într-un studiu

randomizat cu 116 pacienți internați cu COVID-19 ușor/moderat anakinra asociată standardului de îngrijire nu a redus riscul de ventilatie mecanică sau deces [124]. EMA a recomandat în ianuarie 2022 extinderea indicației Kineret (anakinra) pentru tratamentul COVID-19 la pacienții adulți cu pneumonie care necesită oxigen suplimentar și care prezintă riscul de a dezvolta insuficiență respiratorie severă, identificat de valori ale receptorului solubil al activatorului de plasminogen al urokinazei (suPAR) de cel puțin 6 ng/ml [125].

Antivirale

Remdesivirul (Veklury)

Remdesivirul este un analog nucleotidic testat în epidemia de febra Ebola în 2016 și care are activitate in vitro împotriva SARS-CoV2 [126]. Remdesivirul are un spectru larg incluzând: Filoviridae (*v. Ebola, v. Marburg*), Paramyxoviridae (*v. Nipah, v.Hendra, VSR*), Coronaviridae (*SARS-COV, MERS-COV, HCOV-NL63, HCOV-OC43, HCOV-229E, MHV, WiV1, SHC014, HKU5, deltacoronavirus*) și acționează prin inhibarea ARN polimerazei ARN dependente. În august 2020 FDA a emis o autorizație de urgență pentru remdesivir, pentru pacienții peste 12 ani spitalizați cu COVID-19 sever (ulterior recomandarea a fost extinsă de la vârsta de nou-născut și greutatea de 3 kilograme), deoarece datele sugerează că reduce timpul până la recuperare. Dintre pacienții cu boală severă, un efect benefic s-a observat la cei care necesită suplimentar oxigen cu debit scăzut la care s-a constatat o reducere a mortalității. Remdesivirul nu se recomandă la pacienții cu ventilație mecanică [127].

Doza recomandată pentru adulți este de 200 mg intravenos în ziua 1 urmată de 100 mg zilnic timp de 5 zile în total, sau 5mg/kgc/zi în prima zi urmat de 2,5mg/kgc/zi în zilele următoare pentru copiii cu vârsta peste 12 ani și greutatea sub 40 kg (cu extindere la 10 zile dacă nu există nici o îmbunătățire clinică și la pacienții cu ventilație mecanică sau ECMO). Pentru formele ușoare sau medii, cu risc mare de evoluție severă se pot recomanda doar 3 zile de tratament [128]. Farmacocinetica remdesivirului în situația insuficienței renale este incertă și fiind preparat într-un vehicul cu ciclodextrină care se acumulează în insuficiența renală, remdesivirul nu este recomandat la pacienții cu o rată estimată a filtrarii glomerulare < 30 ml/min, cu excepția cazului în care beneficiul depășește riscul potențial. Având în vedere durata scurtă a terapiei și concentrația scăzută a ciclodextrinei, remdesivirul a fost utilizat la pacienții cu leziuni renale acute și boli renale cornice [129]. Remdesivirul poate crește enzimele hepatice si la o creștere a alanin aminotransferazei de 10 ori se recomandă întreruperea tratamentului. Remdesivir nu trebuie utilizat împreună cu hidroxiclorochină sau clorochină din cauza interacțiunilor medicamentoase potențiale. Alte efecte secundare raportate includ: greață, vărsături, anemie, leziuni renale acute, febră, hiperglicemie și bradicardie [130]. Pentru sarcină este considerat clasă B.

Favipiravirul (Avigan, Fluguard)

Favipiravirul este un inhibitor al ARN polimerazei ARN dependente disponibil în unele țări asiatice ca tratament de rezervă în gripă. Este evaluat în studiile clinice pentru tratamentul COVID-19 formă ușoară iar rezultatele au sugerat unele beneficii cum ar fi: reduce riscul de evoluție severă, crește clearance-ul viral, îmbunătățește modificările CT toracice și are o rată mai bună de recuperare clinică în comparație cu alte medicamente antivirale utilizate în studiile clinice. Ca și pentru alte antivirale se recomandă administrarea orală precoce în doze mari (2x1600/1800mg în prima zi urmat de 2x600/800mg până la 14 zile) [131, 132, 133]. Reacțiile adverse cele mai frecvente sunt: diareea, hiperuricemia, creșterea transaminazelor, scăderea neutrofilelor. Este contraindicat la: gravide datorită teratogenității (se recomandă metode anticonceptionale pe perioada tratamentului și încă 7 zile după încheierea acestuia atât pentru femei cât și pentru bărbați), hipersensibilitate la produs, clearance creatininic sub 30ml/min, insuficiență hepatică severă și gută [134]

Umifenovir (Arbidol)

Umifenovirul este un antiviral oral utilizat în Rusia și China pentru profilaxia și tratamentul gripei. Are spectru larg împotriva a numeroase virusuri ADN și ARN: virusul Zika, virusul West Nile și virusul encefalitei de căpușe, virusul Dengue, virusul febrei galbene. Acționează prin intercalarea sa între lipidele membranei, ceea ce duce la inhibarea fuziunii

dintre membrana particulei virale și membrana plasmatică și între particulele virale și membranele endozomilor. Poate fi de asemenea imunomodulator și, ca atare, poate fi inductor al interferonului și/sau produce activarea macrofagelor. Într-un studiu dublu orb efectuat în 3 centre medicale din India în care au fost incluși pacienți cu Covid -19 formă ușoară, la care li s-a administrat Umifenovir 2x800mg/zi, timp de 5 zile s-a observat incărcătura virală nedetectabilă după 5 zile de tratament, fără reacții adverse severe și fără evoluție severă [135].

Molnupiravir (Lagevrio)

Molnupiravir este un antiviral oral, analog nucleozidic care poate mima citidina și uridina și care se inseră în lanțul ARN viral producând mutații punctuale care atunci cand se acumulează duc la colapsul populației virale prin așa numita „mutageneză letală". A fost testat pe: virusul encefalitei ecvine Venezuelene, MERS, virusul hepatitic murin, virusul gripal, VRS. În trialul clinic randomizat dublu orb, faza 3, MOVe-OUT, care a inclus pacienți cu COVID-19 forme ușoare sau moderate în primele 3-5 zile de boală și la care s-a administrat molnupiravir 2x400mg/zi timp de 5 zile s-a constatat o scădere a riscului de spitalizare și deces. Are eficiență pe diferite variante de îngrijorare ale virusului SARS-CoV2. Molnupirvir a fost autorizat de urgentă de FDA în 23 Dec 2021 pentru adulții cu COVID-19 formă ușoară și moderată cu risc de evolutie severă, aflați în primele 5 zile de boală. Nu se recomandă la copii, gravide și se recomandă pentru bărbați utilizarea de mijloace anticonceptionale pe perioada tratamentului și încă 3 luni după incheierea acestuia [136].

Nirmatrelvir, Paxlovid™ (PF-07321332; ritonavir)

Paxlovid este un antiviral oral autorizat de urgentă de FDA în dec 2021 pentru personae cu vârsta peste 12 ani cu COVID-19 forma ușoară sau moderată și care s-a constatat că reduce riscul de spitalizare sau deces cu 89% în comparație cu placebo. Ca și pentru celelalte antivirale, administrarea precoce (în primele 5 zile de la debutul simptomelor) este esențială. Acționează prin blocharea activității proteazei SARS-CoV2-3CL, o enzimă necesară reproducerii virale. Administrarea concomitentă cu o doză mică de ritonavir ajută la încetinirea metabolismului sau descompunerii Paxlovid, pentru ca acesta să rămână activ în organism pentru perioade mai lungi de timp la concentrații mari, pentru a ajuta la inhibarea virusului [137].

Interferonul 1-beta

Interferonii modulează răspunsurile imune și pot avea efecte antivirale. În mod specific, interferonul beta inhibă replicarea SARS-CoV2 in vitro [138]. Defectele în producția de interferoni de tip 1 precum și prezența autoanticorpilor care neutralizează interferonii de tip 1, au fost identificate la pacienții cu COVID-19 sever [139]. Datele clinice nu indică un beneficiu clar al interferonului 1-beta pentru pacienții cu COVID-19 sever, rezultatele intermediare ale unui mare studiu multinațional nu au arătat nici o diferență privind mortalitatea la 28 de zile cu interferon beta subcutanat sau intravenos comparativ cu standardul de îngrijire [140].

Anticorpii monoclonali

Anticorpii monoclonali au fost dezvoltați pentru a neutraliza proteina spike SARS-CoV2 și astfel a preveni intrarea virusului în celulă. În Statele Unite FDA și în Europa EMA au emis o autorizație de utilizare de urgență pentru casirivimab și imdevimab pentru a fi administrate împreună pentru tratamentul COVID-19 formă ușoară până la moderată la adulții și copiii (cu vârsta peste 12 ani, cântărind cel puțin 40 de kilograme) cu teste pozitive ale SARS-CoV2 și care prezintă un risc ridicat de a evolua spre forme severe. Factorii de risc sunt: vârsta peste 65 de ani, imunodepresia, cancerul, obezitatea și afecțiunile medicale cronice. Într-un studiu clinic efectuat pe pacienții cu COVID-19, s-a demonstrat că administrarea simultană de casirivimab și imdevimab, reduce riscul de spitalizare legat de COVID-19 sau prezentarea la unitățile de primire urgențe la pacienții cu risc crescut de progresie a bolii la 28 de zile după tratament, în comparație cu placebo [141]. Siguranța și eficacitatea acestei terapii investigaționale pentru utilizare în tratamentul COVID-19 continuă să fie evaluată. Se recomandă la pacienții ambulatori cu COVID-19 ușor până la moderat aflați în prima săptămană de evoluție a bolii, în doză de 600mg din fiecare anticorp administrat foarte lent simultan în 100ml ser fiziologic. Eficacitatea acestor anticorpi

monoclonali este variabilă la diferite variante virale, ultima descrisă, omicron, pare să nu fie influențată [142].

În dec 2021 FDA a emis o autorizație de utilizare de urgență pentru Evusheld de la AstraZeneca (tixagevimab co-ambalat cu cilgavimab) pentru profilaxia pre-expunere la COVID-19 la anumiți adulți și copii (12 ani și peste, cântărind cel puțin 40 de kilograme). Produsul este autorizat numai pentru acele persoane care nu sunt infectate în prezent cu virusul SARS-CoV2, care nu au fost expuse recent la o persoană infectată cu SARS-CoV2 și care au sisteme imunitare moderat până la sever compromise din cauza unei afecțiuni medicale, sau din cauza administrării de medicamente sau tratamente imunosupresoare, și este posibil să nu genereze un răspuns imun adecvat la vaccinarea COVID-19, sau au avut antecedente de reacții adverse severe la un vaccin COVID-19 și/sau la componentele vaccinurilor, prin urmare vaccinarea cu un vaccin COVID-19 disponibil, conform programului aprobat sau autorizat, nu este recomandată [143]. O doză de Evusheld, administrată ca două injecții intramusculare consecutive separate, poate fi eficientă pentru prevenirea pre-expunere timp de șase luni. Evusheld nu este autorizat pentru tratamentul COVID-19 sau pentru prevenirea post-expunere la COVID-19. Tixagevimabul și cilgavimabul se leagă la diferite situsuri care nu se suprapun pe proteina spike a virusului. Datele primare care susțin această autorizare pentru Evusheld provin din PROVENT, un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la adulți cu vârsta peste 59 de ani sau cu o afecțiune cronică prespecificată si cu risc crescut de infecție cu SARS-CoV2. Principalul rezultat măsurat în studiu a fost dacă un participant la studiu a avut COVID-19 după ce a primit Evusheld sau placebo și înainte de ziua 183 a studiului. În acest studiu, 3.441 de persoane au primit Evusheld și 1.731 au primit placebo. În analiza primară, cei care au primit Evusheld au avut un risc redus cu 77% de a dezvolta COVID-19 în comparație cu cei care au primit placebo [130/142]. În plus, Evusheld își păstrează acțiunea neutralizanta asupra variantei Omicron în timp ce Casirivimab/Imdevimab și-au pierdut-o [144].

Plasma convalescentă

Plasma convalescentă de la persoanele care s-au vindecat de COVID-19 ar avea beneficii clinice pentru formele severe, iar FDA a acordat autorizație de utilizare de urgență pentru plasma convalescentă cu titru înalt de anticorpi neutralizanți în rândul pacienților spitalizați cu COVID -19 care sunt la debutul bolii, sau au afectată imunitatea umorală [145]. Cu toate acestea, studiile disponibile nu susțin un rol clar al plasmei de convalescent la pacienții cu boală severă. Datele observaționale sugerează că plasma convalescentă ar putea avea un rol pentru indivizii cu afecțiuni imunodeprimante sau deficite în producția de anticorpi (de exemplu, cei care primesc terapii anti-CD20, cei cu afecțiuni maligne hematologice), deși lipsesc studii randomizate la aceste populații [146]. Utilizarea plasmei convalescente pentru COVID-19 sever a fost raportată în studii observaționale, concluziile fiind că utilizarea plasmei cu titruri mai mari de anticorpi și mai devreme în prezentare este asociată cu un efect clinic mai bun [147]. Plasma convalescentă este în general bine tolerată [148]

Alți agenți

Alte medicamente cu efecte antivirale sau imunomodulatoare cunoscute sau posibile au fost propuse pentru tratamentul COVID-19, dar fără beneficiu clinic. Utilizarea acestor agenți pentru COVID-19 ar trebui să fie limitată la studii clinice; eficacitatea lor nu a fost dovedită, iar utilizarea extinsă în afara recomandărilor poate duce la toxicitate excesivă și la lipsuri critice de medicamente pentru indicații dovedite. Un registru al studiilor clinice internaționale poate fi găsit pe sit-urile: www.covid-trials.org, precum și pe site-ul OMS și clinicaltrials.gov.

Hidroxiclorochina / clorochina, imunomodulator folosit în bolile autoimune și în tratamentul malariei a fost utilizat cu speranțe mari la debutul pandemiei în formele moderate și severe. Mai multe studii randomizate mari nu au reușit să confirme reducerea mortalității sau alt beneficiu clinic pentru pacienții spitalizați cu COVID-19 tratați cu hidroxiclorochină [149]. În iunie 2020, FDA și-a revocat autorizația de urgență pentru acești agenți la pacienții cu COVID-19 sever, observând că beneficiile potențiale nu depășesc riscurile cunoscute [150].

Alți agenți imunomodulatori, inclusiv alți inhibitori ai citokinelor, inhibitorii kinazei, inhibitorii complementului, inhibitorii căii bradikininei și factorii agonisti și antagoniști hematopoietici de stimulare a coloniilor sunt în curs de evaluare.

Azitromicina (cu sau fără hidroxiclorochină) nu mai este recomandată pentru tratarea COVID-19. Studiile randomizate și studiile observaționale nu au demonstrat un beneficiu clinic [151, 152].

Lopinavir/ritonavir nu mai este recomandat pentru tratamentul COVID-19 la pacienții spitalizați. Mai multe studii clinice nu au reușit să demonstreze eficacitatea în reducerea mortalității la 28 zile sau a necesității ventilației mecanice comparativ cu îngrijirea obișnuită [153].

Ivermectina a fost primul endectocid din lume, puternic activă împotriva unei game largi de nematode și artropode interne și externe, are ca mecanism de actiune blocarea canalelor Cl- dependente de glutamat (GUCl-) inhiband transmiterea GABA în sistemul neuromuscular al nematodelor. Principalele reacții adverse sunt: febră, prurit sau erupții cutanate, dureri articulare sau musculare, adenopatii dureroase, diaree, vărsaturi, cefalee, tahicardie. Doza antiparazitară este de 0,2mg/kgc, o doză (la un adult de 70kg – 14mg). Testele din laborator arată că ivermectina poate încetini reproducerea virusului SARS-CoV2 prin competiție pe legarea de receptorii ACE și inhibă un sistem de transport celular utilizat de virus, dar astfel de efecte ar necesita doze mari la om. FDA nu a aprobat ivermectina pentru COVID-19 și recomandă utilizarea numai ca parte a unor studii bine concepute care evaluează efectele potențiale [154].

Vitamina D la pacienții cu COVID-19 are ca scop satisfacerea aportului recomandat sau tratamentul deficienței. Cu toate acestea nu există dovezi clare că suplimentarea cu vitamina D sau doze mari de vitamina D îmbunătățesc evoluția COVID-19 [155].

Tratamentul hipoxiei

Pacienții cu boala severă necesită oxigenoterapie. În funcție de necesarul de oxigen se utilizează oxigen pe canulă nazală, mască simplă, mască cu rezervor, oxigen cu debit crescut sau ventilație neinvazivă cu presiune pozitivă în scopul obtinerii unei saturații periferice a oxigenului peste 93%. Unii pacienți pot dezvolta sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) și necesită intubația cu ventilație mecanică.

Externarea

Decizia de externare a unui pacient cu COVID-19 este în general aceeași cu cea pentru alte afecțiuni și depinde de incetarea necesității de îngrijire și monitorizare la nivel de spital. Necesitatea continuării măsurilor de precauție pentru controlul infecțiilor nu ar trebui să împiedice externarea la domiciliu dacă pacientul se poate autoizola în mod adecvat. Vârsta înaintată, comorbiditățile și externarea la un centru de îngrijire au fost asociate cu un risc crescut de reinternare în urma spitalizării pentru COVID-19 [156]. Pacienții cu COVID-19 trebuie urmăriți în ambulatoriu de către medicul de familie, prin telemedicină sau vizită personală, după externarea din spital si ulterior monitorizați pentru vindecarea leziunilor pulmonare sau dezvoltarea sindromului Long COVID.

Vaccinarea anti SARS-CoV2

Vaccinurile anti-SARSCoV2 au fost dezvoltate într-un timp de 10 ori mai scurt decât vaccinurile anterioare, primele vaccinuri fiind disponibile în decembrie 2020, adică la 10 luni de la declanșarea pandemiei. Cea mai comună țintă de dezvoltare a vaccinului s-a bazat pe proteina spike a virusului ca antigen, deoarece este singura proteină de suprafață a microorganismului și este ușor accesibilă anticorpilor și celulelor imune din organism.

Platformele de vaccinare pentru prepararea diferitelor **tipuri de vaccinuri** sunt următoarele:

1. ***Vaccinuri ARNm*** dezvoltate de Pfizer-BioNTech și Moderna. Vaccinurile cu ARN și ADN sunt o abordare de ultimă oră care utilizează ARN sau ADN modificat genetic pentru a genera o proteină care determină un răspuns imun adecvat.

2. ***Vaccinuri cu vector viral*** (adenovirus) dezvoltate de Astra-Zeneca, Johnson&Johnson, Reithera și Sputnik. Vaccinurile cu vectori virali folosesc un virus care a fost modificat genetic astfel încât să nu producă boli, dar să producă proteine de coronavirus pentru a genera un răspuns imun.

3. ***Vaccinuri cu virus inactivat*** dezvoltate de Sinovac. Vaccinurile cu virus inactivat sau atenuat folosesc o formă a virusului care a fost inactivată

sau atenuată, astfel încât să nu provoace boală, dar să genereze totuși un răspuns imun.

4. ***Vaccinuri cu subunități proteice*** dezvoltate de Novavax. Vaccinurile pe bază de proteine folosesc fragmente inofensive de proteine sau învelișuri proteice care imită Covid-19 pentru a genera în siguranță un răspuns imun.

La ora actuală în România sunt 4 vaccinuri în uz: vaccinurile pe bază de ARN mesager (ARNm) produse de Pfizer-BioNTech si Moderna, vaccinul produs de Astra Zeneca si vaccinul produs de Johnson & Johnson.

Vaccinul ARNm produs de Pfizer-BioNTech numit Comirnaty se administrează în 2 doze la interval de 3 săptămâni și este aprobat de la vârsta de 5 ani. Vaccinul ARNm produs de Moderna este aprobat peste vârsta de 18 ani și se administrează în două doze la interval de 28 zile. Ambele vaccinuri au avut eficacitate bună, peste 94% în prevenirea imbolnăvirii, peste 80% a formelor severe, a spitalizării atât asupra variantei Wuhan cât si asupra variantelor de ingrijorare. Durata eficacității a fost de 6 luni după care s-a recomandat încă o doză de vaccin, ca booster. Doza booster pare să reducă riscul de spitalizare și formă severă și față de varianta omicron, deși eficiența privind infecția este semnificativ redusă. Principalele reacții adverse frecvente sunt reprezentate de reacțiile la locul înțepăturii, cefalee, mialgii, artralgii și survin mai frecvent după doza a două. Reacții adverse severe cum sunt: paralizia facială Bell, sindromul Guillain-Barre, reacții anafilactice și alergice, mioardita și complicațiile trombotice au fost rar raportate.

Vaccinul cu vector adenovirus, produs de Astra Zeneca (Vaxzevria), se administrează adulților în două doze la interval de 8-12 săptămâni iar vaccinul produs de Johnson&Johnson, tot cu vector viral este recomandat adulților și se administrează într-o singură doză. Eficacitatea acestor vaccinuri este între 60 și 70% în prevenirea bolii, a formelor severe și a spitalizării. Reacțiile adverse cele mai frecvente sunt tot cele locale dar au fost raportate și efecte secundare severe cum ar fi evenimente trombembolice sau trombotice rare asociate cu trombocitopenie cu sau fără sângerare (inclusiv tromboza sinusului venos cerebral sau embolia pulmonară). Datorită acestor efecte adverse EMA a retras pentru scurtă durată punerea pe piață a vaccinului Astra Zeneca iar unele state europene l-au interzis peste vârsta de 60 ani. Boosterul pentru aceste vaccinuri se recomandă tot cu un vaccin ARNm [157].

BIBLIOGRAFIE

1. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen
2. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/who-audio-emergencies-coronavirus-press-conference-full-and-final-11mar2020.pdf
3. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020
4. Lu, R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 395, 565-574 (2020)
5. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV2. Nat Microbiol 2020; 5:536
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia în China, 2019. N Engl J Med 2020; 382:727
7. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020; 395:565
8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell 2020; 181:271
9. https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV2-variants/
10. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Tracking Changes in SARS-CoV2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. Cell 2020; 182:812
11. Zhou B, Thao TTN, Hoffmann D, et al. SARS-CoV2 spike D614G change enhances replication and transmission. Nature 2021; 592:122
12. NERVTAG meetingon SARS-CoV2 variant under investigation VUI-202012/01 https://app.box.com/s/3lkcbxepqixkg4mv640dpvvg978ixjtf/file/756963730457
13. Davies NG, Jarvis CI, CMMID COVID-19 Working Group, et al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV2 lineage B.1.1.7. Nature 2021; 593:270
14. Muik A, Wallisch AK, Sänger B, et al. Neutralization of SARS-CoV2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. Science 2021; 371:1152
15. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/949639/Technical_Briefing_VOC202012-2_Briefing_2_FINAL.pdf
16. Abu-Raddad, L. J. et al. Preprint at medRxiv https://doi.org/10.1101/2021.08.02.21261465 (2021)

17. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, et al. SARS-CoV2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. Lancet 2021; 397:2461

18. Zhang W, Davis BD, Chen SS, et al. Emergence of a Novel SARS-CoV2 Variant in Southern California. JAMA 2021; 325:1324

19. Deng X, Garcia-Knight MA, Khalid MM, et al. Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV2 2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation. UNPUBLISHED. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.07.21252647v1.full.pdf (Accessed on March 31, 2021

20. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. JAMA. Published online December 30, 2021. doi:10.1001/jama.2021.24868

21. Havers FP, Reed C, Lim T, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. JAMA Intern Med 2020

22. World Health Organization. Transmission of SARS-CoV2: Implications for infection prevention precautions. https://www.who.int/publications/i/item/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations

23. Bahl P, Doolan C, de Silva C, et al. Airborne or droplet precautions for health workers treating COVID-19? J Infect Dis 2020 doi: 10.1093/infdis/jiaa189

24. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA 2020; 323:1843

25. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology 2020; 159:81

26. Chen W, Lan Y, Yuan X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. Emerg Microbes Infect 2020; 9:469

27. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. JAMA Intern Med 2020; 180:1156

28. Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. Factors Associated With Prolonged Viral RNA Shedding in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Clin Infect Dis 2020; 71:799

29. Tarhini H, Recoing A, Bridier-Nahmias A, et al. Long-Term Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2) Infectiousness Among Three Immunocompromised Patients: From Prolonged Viral Shedding to SARS-CoV2 Superinfection. J Infect Dis 2021; 223:1522

30. Fung HF, Martinez L, Alarid-Escudero F, et al. The Household Secondary Attack Rate of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2): A Rapid Review. Clin Infect Dis 2021; 73:S138

31. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM Jr, et al. Household Transmission of SARS-CoV2: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open 2020; 3:e2031756.

32. Cevik M, Marcus JL, Buckee C, Smith TC. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2) Transmission Dynamics Should Inform Policy. Clin Infect Dis 2021; 73:S170

33. Adam DC, Wu P, Wong JY, et al. Clustering and superspreading potential of SARS-CoV2 infections in Hong Kong. Nat Med 2020; 26:1714

34. Bulfone TC, Malekinejad M, Rutherford GW, Razani N. Outdoor Transmission of SARS-CoV2 and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review. J Infect Dis 2021; 223:550

35. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. N Engl J Med 2020; 382:970

36. Sayampanathan AA, Heng CS, Pin PH, at al. Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. Lancet 2020

37. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect 2020; 104:246

38. Rabenau HF, Cinatl J, Morgenstern B, et al. Stability and inactivation of SARS coronavirus. Med Microbiol Immunol 2005; 194:1

39. https://www.oie.int/en/scientific-expertise/specific-information-and-recommendations/questions-and-answers-on-2019novel-coronavirus/

40. Lynch KL, Whitman JD, Lacanienta NP, et al. Magnitude and kinetics of anti-SARS-CoV2 antibody responses and their relationship to disease severity. Clin Infect Dis 2020

41. Wang Z, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV2 one year after infection. Nature 2021;595:426

42. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Hasan MR, Ayoub HH, Qassim S, AlMukdad S, et al. Protection against the Omicron Variant from Previous SARS-CoV2 Infection. N Engl J Med. 2022 Feb 9:NEJMc2200133. doi: 10.1056/NEJMc2200133

43. Honein MA, Christie A, Rose DA, et al. Summary of Guidance for Public Health Strategies to Address High Levels of Community Transmission of SARS-CoV2 and Related Deaths, December 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69:1860

44. Centers for Disease Control and Prevention. Types of Masks. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/types-of-masks.html

45. Marra AR, Edmond MB, Popescu SV, Perencevich EN. Examining the need for eye protection for coronavirus disease 2019 (COVID-19) prevention in the community. Infect Control Hosp Epidemiol 2021; 42:646

46. Wang Y, Tian H, Zhang L, et al. Reduction of secondary transmission of SARS-CoV2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China. BMJ Glob Health 2020; 5

47. World Health Organization. Preventing and managing COVID-19 across long-term care services: Web annex. 2020. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Policy_Brief-Long-term_Care-web-annex-2020.1; https://www.cnscbt.ro/index.php/informatii-pentru-personalul-medico-sanitar/2911-definitii-de-caz-si-recomandari-de-prioritizare-a-testarii-pentru-covid-19-actualizare-06-01-2022/file

48. Flaxman S, Mishra S, Gandy A, et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. Nature 2020; 584:257

49. Hsiang S, Allen D, Annan-Phan S, et al. The effect of large-scale anti-contagion policies on the COVID-19 pandemic. Nature 2020; 584:262

50. Centers for Disease Control and Prevention. Options to reduce quarantine for contacts of persons with SARS-CoV2 infection using symptom monitoring and diagnostic testing. Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/scientific-brief-options-to-reduce-quarantine.html

51. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19, updated December 23, 2020. https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/

52. Centers for Disease Control and Prevention. When to Quarantine. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/if-you-are-sick/quarantine.html

53. FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS. EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REGEN-COVTM (casirivimab and imdevimab) https://www.fda.gov/media/145611/download

54. https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html

55. Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2021; 181:195

56. Waheed M Shouman, Abdelmonem Awad Hegazy2 , Ramadan M Nafae3 et al. Use of Ivermectin as a Potential Chemoprophylaxis for COVID-19 in Egypt: A Randomised Clinical Trial. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2021 Feb, Vol-15(2): OC27-OC32

57. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. Ann Intern Med 2021; 174:655

58. Wang Y, Liu Y, Liu L, et al. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. J Infect Dis 2020; 221:1770

59. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV2 Infection. N Engl J Med 2020; 383:885.

60. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395:497

61. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020; 323:1239

62. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; 323:1061

63. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. Lancet Infect Dis 2020; 20:669

64. Centers for Disease Control and Prevention. People who are at higher risk for severe illness https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html

65. Liao D, Zhou F, Luo L, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Haematol 2020; 7:e671.

66. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. Nat Med 2020; 26:1636

67. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med 2020; 172:577

68. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382:1708

69. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. Cochrane Database Syst Rev 2020; 7:CD013665

70. Annweiler C, Sacco G, Salles N, et al. National French Survey of Coronavirus Disease (COVID-19) Symptoms in People Aged 70 and Over. Clin Infect Dis 2021; 72:490

71. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol 2020; 183:71

72. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. Mayo Clin Proc 2020; 95:1124

73. Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. Ann Clin Transl Neurol 2020; 7:2221

74. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. Lancet Respir Med 2020; 8:1233

75. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV2. N Engl J Med 2020; 382:2574

76. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV2 Infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69:1450

77. Kubin CJ, McConville TH, Dietz D, et al. Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 and Factors Associated With Health Care-Associated Infections. Open Forum Infect Dis 2021; 8:ofab201

78. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. Clin Infect Dis 2020

79. Sarkar S, Gokhale T, Choudhury SS, Deb AK. COVID-19 and orbital mucormycosis. Indian J Ophthalmol 2021; 69:1002

80. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. Ann Intern Med 2020; 173:268

81. van den Borst B, Peters JB, Brink M, et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. Clin Infect Dis 2020

82. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. N Engl J Med 2020; 382:2372

83. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. Radiology 2020; 296:E72

84. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection

85. Simpson S, Kay F, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. Radiolology: Cardiothoracic imaging 2020

86. Ojha V, Mani A, Pandey NN, et al. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. Eur Radiol 2020; 30:6129

87. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. Radiology 2020; 295:200463

88. Abrams ER, Rose G, Fields JM, Esener D. Point-of-Care Ultrasound in the Evaluation of COVID-19. J Emerg Med 2020; 59:403

89. José Villar; Shabina Ariff; Robert B. Gunier; Ramachandran Thiruvengadam; Stephen Rauch; Alexey Kholin; Paola Roggero; Federico Prefumo, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection The INTERCOVID Multinational Cohort Study. JAMA Pediatr. 2021;175(8):817-826

90. Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. Pediatr Pulmonol. 2021 May;56(5):837-848. doi: 10.1002/ppul.25245

91. Del Amo J, Polo R, Moreno S, et al. Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy: A Cohort Study. Ann Intern Med 2020;173:536

92. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. Mayo Clin Proc 2020; 95:1124

93. Makaronidis J, Mok J, Balogun N, et al. Seroprevalence of SARS-CoV2 antibodies in people with an acute loss in their sense of smell and/or taste in a community-based population in London, UK: An observational cohort study. PLoS Med 2020; 17:e1003358

94. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance

95. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19, updated December 23, 2020. https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/

96. CDC Guidance for Expanded Screening Testing to Reduce Silent Spread of SARS-CoV2. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/testing/expanded-screening-testing.html

97. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Public Health Recommendations for Fully Vaccinated People. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/fully-vaccinated-guidance.html

98. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html

99. Hanson KE, Altayar O, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Hayden MK, Lee MJ, Loeb M, Patel R, El Alayli A, Sultan S, Falck-Ytter Y, Lavergne V, Mansour R, Morgan RL, Murad MH, Patel P, Bhimraj A, Mustafa RA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Antigen Testing. Infectious Diseases Society of America 2021; Version 1.0.0. https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-antigen testing

100. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA 2020; 323:1843

101. Chen W, Lan Y, Yuan X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. Emerg Microbes Infect 2020; 9:469

102. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med 2020; 26:672

103. Hansen KE, Caliendo AM, Arias CA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing. Auguest 18, 2020 https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-serology/

104. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clin Infect Dis 2020; 71:778.

105. Bryant JE, Azman AS, Ferrari MJ, et al. Serology for SARS-CoV2: Apprehensions, opportunities, and the path forward. Sci Immunol 2020; 5

106. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibody responses to SARS-CoV2 in patients with COVID-19. Nat Med 2020; 26:845.

107. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV2 assessed for up to 8 months after infection. Science 2021; 371

108. US Food and Drug Administration. Genetic Variants of SARS-CoV2 May Lead to False Negative Results with Molecular Tests for Detection of SARS-CoV2 - Letter to Clinical Laboratory Staff and Health Care Providers. https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/genetic-variants-sars-CoV2-may-lead-false-negative-results-molecular-tests-detection-sars-CoV2

109. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost 2020; 18:1023

110. Wong AY, MacKenna B, Morton CE, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: an OpenSAFELY cohort analysis based on two cohorts. Ann Rheum Dis 2021; 80:943

111. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang

112. Pal R, Banerjee M, Yadav U, Bhattacharjee S. Statin use and clinical outcomes in patients with COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. Postgrad Med J 2021

113. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 384:693

114. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Baricitinib plus standard of care for hospitalized adults with COVID-19. UNPUBLISHED. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.30.21255934v1 (Accessed on May 19, 2021)

115. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev 2021; 3:CD013881

116. Fact sheet for healthcare providers: Emergency use authorization (EUA) of baricitinib. https://www.fda.gov/media/143823/download (Accessed on November 20, 2020)

117. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med 2021; 385:406

118. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020; 395:1033

119. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19. Lancet 2021

120. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 384:1491.

121. Mariette X, Hermine O, Tharaux PL, et al. Effectiveness of Tocilizumab in Patients Hospitalized With COVID-19: A Follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2021

122. Kimmig LM, Wu D, Gold M, et al. IL6 inhibition in critically ill COVID-19 patients is associated with increased secondary infections. Preprint. medRxiv. 2020;2020.05.15.20103531. Published 2020 Sep 12. doi:10.1101/2020.05.15.20103531

123. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2021; 9:295

124. https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-use-kineret-adults-covid-19

125. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021; 397:605

126. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020; 30:269

127. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf

128. Robert L. Gottlieb, Carlos E. Vaca, Roger Paredes, Jorge Mera, Brandon J. Webb, Gilberto Perez, et al., for the GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. N Engl J Med 2022; 386:305-315

129. Thakare S, Gandhi C, Modi T, et al. Safety of Remdesivir in Patients With Acute Kidney Injury or CKD. Kidney Int Rep 2021; 6:206

130. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med 2020; 383:1813

131. Qingxian Cai, Minghui Yang, Dongjing Liu, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering (Beijing). 2020 Oct;6(10):1192-1198. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007

132. Yohei Doi 1 2, Masaya Hibino 3, Ryota Hase 4 5, Michiko Yamamoto 6, Yu Kasamatsu 7, Masahiro Hirose 8, A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19. Antimicrob Agents Chemother. 2020 Nov 17;64(12):e01897-20. doi: 10.1128/AAC.01897-20

133. Solaymani-Dodaran M, Ghanei M, Bagheri M, et al. Safety and efficacy of Favipiravir in moderate to severe SARS-CoV2 pneumonia. Int Immunopharmacol 2021; 95:107522

134. Ravishankar Ramachandran, Vivek Bhosale, Himanshu Reddy, Virendra Atam, MMA Faridi, Jalees Fatima, et al. Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo controlled trial of Efficacy, Safety and Tolerability of Antiviral drug Umifenovir vs Standard care of therapy in non-severe COVID-19 patients. IJID (115):62-69, 2022

135. Bernal AJ, Monica M. Gomes da Silva, et al., for the MOVe-OUT Study Group*. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. doi: 10.1056/ NEJMoa2116044

136. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19

137. Clementi N, Ferrarese R, Criscuolo E, et al. Interferon-β-1a Inhibition of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 In Vitro When Administered After Virus Infection. J Infect Dis 2020; 222:722

138. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. Science 2020; 370

139. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med 2021; 384:497

140. Cavalli G, Larcher A, Tomelleri A, et al. Interleukin-1 and interleukin-6 inhibition compared with standard management in patients with COVID-19 and hyperinflammation: a cohort study. Lancet Rheumatol 2021; 3:e253

141. RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomised, controlled, open-label, platform trial. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.15.21258542v1.full.pdf

142. US Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers: Emergency Use Authorization for Evusheld (tixagevimab co-packaged with cilgavimab). Accessed December 21, 2021. https://bit.ly/3IWpQjg

143. AstraZeneca. Evusheld long-acting antibody combination retains neutralizing activity against Omicron variant in independent FDA study. Published December 16, 2021. Accessed December 21, 2021. https://bit.ly/3Jluk3d

144. US Food and Drug Administration. Letter updating EUA for convalescent plasma. https://www.fda.gov/media/141477/download

145. Thompson MA, Henderson JP, Shah PK, et al. Association of Convalescent Plasma Therapy With Survival in Patients With Hematologic Cancers and COVID-19. JAMA Oncol 2021.

146. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al. Significantly Decreased Mortality in a Large Cohort of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients Transfused Early with Convalescent Plasma Containing High-Titer Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2) Spike Protein IgG. Am J Pathol 2021; 191:90

147. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. Mayo Clin Proc 2020; 95:1888

148. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med 2020; 383:2030

149. US FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine. June 15, 2020. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and

150. Shashank Joshi, Jalil Parkar, Abdul Ansari, Agam Vora, Deepak Talwar, Mangesh Tiwaskar, Saiprasad Patil, Hanmant Barkate. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. IJID 2021 (102):501-8

151. Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. Medecine et Maladies Infectieuses 2020

152. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2020; 396:1345.

153. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, et al. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. Chest 2021; 159:85

154. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. J Antibiot (Tokyo) 2020; 73:593

155. Chiodini Iacopo, Gatti Davide, Soranna Davide, Merlotti Daniela, Mingiano Christian, Fassio Angelo, et al. Vitamin D Status and SARS-CoV2 Infection and COVID-19 Clinical Outcomes. Frontiers in Public Health 2021. (9) doi=10.3389/fpubh.2021.736665

156. Lavery AM, Preston LE, Ko JY, et al. Characteristics of Hospitalized COVID-19 Patients Discharged and Experiencing Same-Hospital Readmission - United States, March-August 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69:1695

157. Mascellino MT, Di Timoteo F, De Angelis M, Oliva A. Overview of the Main Anti-SARS-CoV2 Vaccines: Mechanism of Action, Efficacy and Safety. Infect Drug Resist. 2021 Aug 31;14:3459-3476. doi: 10.2147/IDR.S315727

34

EDEMUL PULMONAR ACUT CARDIOGEN

Dumitru Zdrenghea, Dana Pop

Edemul pulmonar acut cardiogen (EPAC) este una dintre formele insuficienței cardiace acute, respectiv insuficienței cardiace stângi acute.

În ghiduri insuficiența cardiacă acută este definită ca și debutul rapid sau înrăutățirea semnelor și simptomelor de insuficiență cardiacă.

Insuficiența cardiacă acută este în multe cazuri amenințătoare pentru viață - edemul pulmonar acut, șocul cardiogen, și în aceste cazuri intervenția terapeutică este necesar să fie rapidă și intensivă.

În alte cazuri insuficiența cardiacă acută este reprezentată de sindromul de debit cardiac scăzut sever sau agravarea rapidă a semnelor și simptomelor de insuficiență cardiacă respectiv insuficiența cardiacă congestivă severă.

În general, în insuficiența cardiacă acută avem un factor etiologic care se manifestă brusc și sever - infarct miocardic acut, embolie pulmonară, hipertensiune arterială paroxistică sau există o patologie cardiacă cunoscută și insuficiență cardiacă preexistentă peste aceasta suprapunându-se factori agravanți și precipitanți: tahiaritmii, infecții acute, ascensiuni tensionale, etc.

În legătură cu acest ultim aspect menționăm că anumite patologii pot fi atât factori determinanți cât și precipitanți ai insuficienței cardiace acute. În acest sens amintim ascensiunile tensionale care singure pot precipita un edem pulmonar acut la valori ale TAS de 250-300 mmHg, sau tahiaritmiile cu frecvențe peste 200/min. În același timp la bolnavii cu insuficiență cardiacă preexistentă o ascensiune tensională mai modestă (până la 200 mmHg) sau o tahiaritmie cu frecvență în jur de 150/min. poate precipita aceleași evenimente cardiace acute.

Din punct de vedere practic este important că deși cauzele și factorii declanșatori ai insuficienței cardiace acute, inclusiv edemul pulmonar acut, sunt multiple, în majoritatea situațiilor există una dintre următoarele cinci cauze codificate după terminologia engleză ca și CHAMP, C - acute coronary syndrome, H - hypertension emergency, A - arrhythmia, M - mechanical cause, P - pulmonary embolism.

Înainte de a expune edemul pulmonar acut cardiogen pentru înțelegerea integrării sale în insuficiența cardiacă acută vom prezenta pe scurt conform ghidurilor actuale clasificarea insuficienței cardiace acute.

Clasificarea, redată în fig. 34.1 definește patru categorii de insuficiență cardiacă acută în funcție de prezența și gradul congestiei, respectiv sindromului congestiv (congestie pulmonară și /sau periferică)

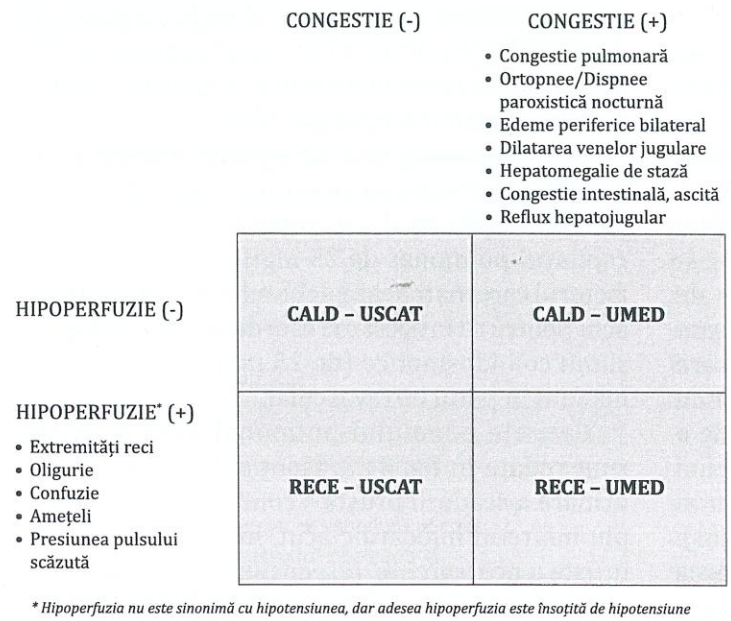


Fig.34.1. Profilul clinic al pacientului cu insuficienţă cardiacă acută în funcţie de prezenţa congestiei şi hipoperfuziei [după 10, cu permisiunea ed. Clusium]

precum şi de prezenţa sau gradul hipoperfuzie periferice. Aceste patru categorii sunt categoria cald - uscat, cald - umed, rece - uscat şi rece umed, primele două fiind mai puţin severe decât ultimele două.

Categoria **cald şi uscat** se referă la bolnavii cu sindrom de debit cardiac scăzut cum ar fi cei cu stenoză aortică severă la care sindromul congestiv este absent, ca şi hipoperfuzia în repaus, dar la care capacitatea de efort este minimă, iar simptomele pot apărea pe parcursul efortului fizic sau stresului în general. În acest caz se recurge la tratamentul etiologic al cauzei insuficienţei cardiace (rezolvarea stenozei aortice, etc.) şi la ajustarea tratamentului medicamentos.

Cea de-a doua categorie este cea a bolnavului **cald şi umed**. În această situaţie există semne de congestie pulmonară importantă şi consecinţele sale ca ortopneea, dispneea paroxistică nocturnă. Pot exista semne severe de congestie periferică cum ar fi hepatomegalia de stază, dilatarea venelor jugulare, edeme periferice bilaterale sau colecţie în seroase (pleură, pericard sau peritoneu).

Categoria de bolnav cald şi umed este împărţită la rândul ei în două subcategorii:

Prima dintre acestea recent inclusă în insuficienţa cardiacă acută este reprezentată de **agravarea insuficienţei cardiace congestive** care devine severă şi, de multe ori, ameninţătoare pentru viaţă. Poate fi consecinţa evoluţiei bolii de bază sau apariţiei unor factori precipitanţi, aşa cum arătam anterior, - infecţii acute, hipertiroidism, ascensiuni tensionale sau tulburări de ritm rapid sau rar.

În acest caz tratamentul este cel al insuficienţei cardiace congestive desigur mai intensiv decât pentru cazurile obişnuite, şi de regulă intraspitalicesc. De asemenea, în timp se pune problema tratării factorului etiologic dacă este posibil, sau a unor alte tratamente speciale cum ar fi resincronizarea cardiacă, asistarea mecanică cardiacă sau chiar transplantul cardiac.

Ne interesează mai mult cea de-a doua subcategorie, a bolnavului cald şi umed care se referă de fapt la insuficienţa cardiacă stângă acută (de cele mai multe ori ventriculară stângă acută) în care există o congestie pulmonară bruscă, importantă şi de regulă semne de **edem pulmonar acut cardiogen**.

În acest caz, insuficienţei cardiace i se adaugă insuficienţa respiratorie care de multe ori trebuie abordate separat din punct de vedere terapeutic.

Bolnavul **rece şi umed** este bolnavul la care unui sindrom congestiv important i se adaugă sindromul de debit cardiac scăzut până la şoc cardiogen.

De cele mai multe ori şocul cardiogen apare ca urmare a agravării unui edem pulmonar acut care nu este influenţat suficient terapeutic, dar este posibil să apară şi în evoluţia unei insuficienţe cardiace congestive severe în stadiu terminal. Prognosticul este rezervat şi trebuie asociate cele două terapii, respectiv cea a congestiei acute pulmonare ± periferice dar şi a şocului cardiogen care se manifestă prin scăderea diurezei sub 0,5 ml/kg/oră, tensiunea arterială sistolică sub 90 mmHg (de multe ori sub 70 mmHg). Se asociază semne severe de hipoperfuzie periferică şi scăderea întoarcerii venoase prin fenomenul de „pooling" la periferie.

Edemul pulmonar acut cardiogen

Este o insuficienţă ventriculară stângă acută (mai rar o insuficienţă atrială stângă acută- stenoză pulmonară, stenoză mitrală, etc).

Înainte de a discuta despre edemul pulmonar acut cardiogen trebuie să prezentăm câteva date generale despre mecanismele şi fiziopatologia edemului pulmonar acut în general.

Acesta se caracterizează prin transvazarea de lichid-apă, proteine sau chiar elemente figurate sanguine, din capilarul pulmonar în alveolele pulmonare astfel încât se produce o „inundare" a alveolelor cu lichid (şi uneori cu sânge) ceea ce determină de o parte o dispnee importantă cu solicitarea crescută a inimii prin travaliul muşchilor respiratori, dar şi fenomene de insuficienţă respiratorie (vezi mai jos).

De multe ori se asociază, precedând transvazarea alveolară acumularea interstiţială de lichid, care are însă mai puţină importanţă din punct de vedere terapeutic.

Acumulare de lichid intraalveolară ± interstiţială rezultă din dereglarea echilibrului factorilor care menţin lichidul la nivel intravascular (fig. 34.2). Aceşti factori sunt în principal presiunea coloidosmotică de 25 mmHg care menţine lichidul la nivel intravascular, presiunea hidrostatică de 8 mmHg care are o acţiune de sens opus şi membrana alveolocapilară, a cărei integritate asigură şi ea menţinerea intravasculară a lichidului.

Integritatea membranei alveolo-capilare este deosebit de importantă iar creşterea permeabilităţii acesteia este factorul principal în apariţia edemului pulmonar acut infecţios sau toxic.

Dacă discutam însă de edemul pulmonar acut cardiogen creşterea presiunii hidrostatice este elementul principal, iar atingerea unei presiuni în capilarul pulmonar de 25 mgHg sau mai mult este factorul care marchează debutul edemului pulmonar acut pentru că în acest caz este depăşită acţiunea presiunii coloidosmotice (de 25 mmHg) care menţine lichidul în patul intravascular.

Cauzele edemului pulmonar acut cardiogen sunt redate în fig. 34.3. Menţionăm că el apare ca urmare a scăderii bruşte a contractiliăţii (de exemplu infarctul miocardic acut, miocardite), creşterii bruşte a postsarcinii, (ascensiune tensională) sau a presarcinii (încărcare bruscă cu lichid la un bolnav cardiac cunoscut cu performanţă cardiacă la limită sau scăzută).

Ca şi în cazul insuficienţei cardiace acute în general, factorii precipitanţi şi declanşatori ai edemului pulmonar acut pot fi aceiaşi cu factorii cauzatori sau pot fi diferiţi fiind reprezentaţi de disfuncţii endocrine, de infecţii acute, de insuficienţe acute de organ (renală, hepatică) sau tulburări hidroelectrolitice.

Indiferent de cauza şi factorii precipitanţi, în edemul pulmonar acut se înregistrează scăderea performanţei sistolice (evaluată „grosso modo" prin fracţia de ejecţie), dar şi diastolice a inimii stângi fapt ce rezultă în creşterea presiunii telediastolice ventriculare şi bineînţeles creşterea retrogradă a presiunii intraatriale şi în capilarul pulmonar peste limita la care este declanşat edemul pulmonar acut (25 mmHg).

Aşa cum s-a arătat ceea ce caracterizează edemul pulmonar acut dar şi alte forme de insuficienţă cardiacă acută este posibilitatea asocierii insuficienţei respi-

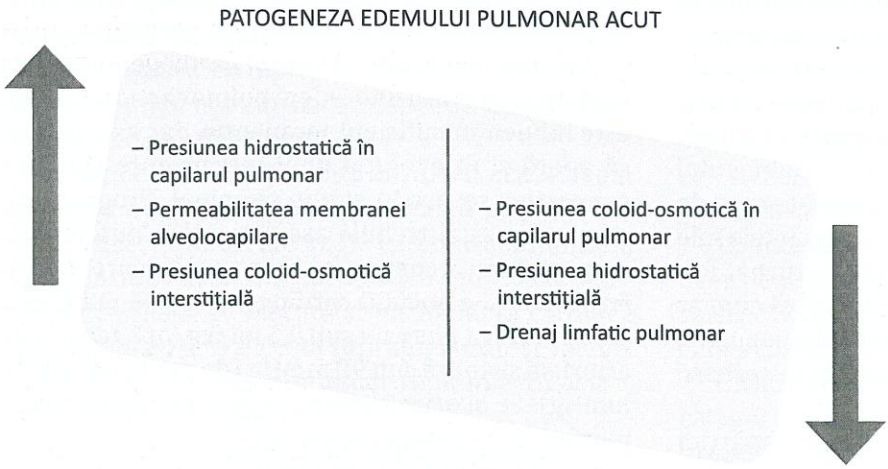


Fig.34.2. Patogeneza edemului pulmonar acut [după 10, cu permisiunea ed. Clusium]

Contractilitate scăzută
- Infarct miocardic acut
- Cardiomiopatia dilatativă
- Miocardita acută, fulminantă
- Insuficienţa cardiacă sistolică de orice etiologie
Presarcina crescută
- Stenoza mitrală
- Mixom atrial
- Tromboza acută de proteză valvulară mitrală
- Regurgitări valvulare acute mitrală sau aortică
- Hipervolemie
- Cardiomiopatie restrictivă
Postsarcina crescută
- HTA (paroxistică, cu evoluţie accelerată)
- Stenoza aortică strânsă
- Tromboza acută de proteză valvulară aortică
- Cardiomiopatie hipertrofică obstructivă
Frecvenţa cardiacă excesivă
- Tahiaritmii cu alură ventriculară peste 200/min

Fig.34.3. Cauze de edem pulmonar acut cardiogen [după 10, cu permisiunea ed. Clusium]

ratorii; ea poate evolua cu saturaţie cvasinormală a O_2 (SaO_2), respectiv peste 90% la pulsoximetrie; de aceea se recomandă determinarea gazelor sanguine prin ASTRUP.

În edemul pulmonar acut cardiogen apare iniţial hipoxemia (PaO_2 sub 80 mmHg) pentru ca pe parcursul evoluţiei să se adauge insuficienţa respiratorie hipoxemică (PaO_2 sub 60 mmHg). Poate apărea acidoza respiratorie iar în final chiar creşterea $PaCO_2$ peste 50 mmHg (insuficienţă respiratorie hipercapnică), spre deosebire de insuficienţa respiratorie prin hipoventilaţie preexistentă în care $PaCO_2$ este crescută de la început.

De altfel, insuficienţa respiratorie hipoxemică este cauza principală a dispneei brutale a bolnavului cu edem pulmonar acut frecvenţa respiratorie depăşind adesea 25 de respiraţii pe minut.

În pofida scăderii performanţei cardiace şi a insuficienţei respiratorii în edemul pulmonar acut debitul cardiac şi indexul cardiac sunt menţinute în repaus la limita inferioară sau de 2,5 l/m^2/min. (sau chiar peste); scăderea indexului cardiac sub această valoare semnalează iminenţa apariţiei şocului cardiogen (index cardiac sub 2,2 l/m^2/min).

Este asociată, ca o consecinţă a scăderii debitului sistolic, hiperactivitatea simpatică care pe de o parte are rol compensator prin creşterea contractilităţii şi tahicardie compensatorie, dar şi vasoconstricţie periferică de menţinere a presiunii de perfuzie periferice. Pe de altă parte stimularea simpatică are efect detrimetal pentru că creşte consumul de oxigen inclusiv consumul miocardic de oxigen şi favorizează apariţia unor tulburări de ritm inclusiv ameninţătoare pentru viaţă

Tabloul clinic

Însumează simptomele şi semnele stazei pulmonare acute, caracteristică edemului pulmonar acut, simptomele insuficienţei respiratorii acute şi semnele bolii cardiace de bază, care în unele cazuri nu sunt evidente dar în altele ocupă prim planul tabloului clinic – edemul pulmonar acut din infarctul miocardic acut etc.

Iniţial sau pe parcursul evoluţiei poate apărea sindromul de debit cardiac scăzut în evoluţie spre şocul cardiogen.

În anumite cazuri există simptome premergătoare sau premonitorii respectiv dispnee paroxistică nocturnă, ortopnee sau astmul cardiac (dispnee paroxistică cu spasm bronşic asociat).

De multe ori, cum este cazul infarctului miocardic acut sau al puseelor tensionale, edemul pulmonar poate apărea neaşteptat, bolnavul fiind anterior acestuia oligo sau asimptomatic.

Simptomatologia este dominată de dispneea extremă (de unde şi efectul benefic al morfinei). Dispneea se caracterizează prin polipnee, depăşirea unui număr de 25 respiraţii pe minut având semnificaţia de insuficienţă respiratorie importantă. Bolnavul este anxios, agitat, transpirat iar în cazul în care insuficienţa respiratorie este severă, cianotic.

Prezintă zgomote hidroaerice la auscultaţia de la distanţă şi apare tusea iritativă; eventual şi cu spută aerată uneori sanguinolentă. Aceste simptome se datorează invadării spaţiului aerian de lichidul transvazat din capilarele pulmonare inclusiv elemente figurate sanguine.

La auscultaţie (stetoscop) se decelează raluri subcrepitante sau buloase. Ele sunt prezente iniţial

la bazele pulmonare, dar apoi ascensionează pe întreaga arie pulmonară.

Prezența wheezingului este notată după câteva minute sau zeci de minute și se datorează edemului bronșic și hiperreactivității bronșice. Desigur ridică, în cazul necunoașterii patologiei cardiace anterioare probleme de diagnostic diferențial cu criza de astm bronșic, acestea putând fi ușor soluționate la ora actuală prin determinarea peptidelor natriuretice (vezi mai jos).

Din punct de vedere cardiac examenul obiectiv este destul de greu de efectuat, îndeosebi auscultația, deoarece bolnavul fiind dispneic și cu raluri subcrepitante sau buloase pe întreaga arie pulmonară zgomotele cardiace se ascultă cu greutate, dar tahicardia este de cele mai multe ori prezentă ca și galopul ventricular (greu de decelat). În anumite situații pot fi prezente ritmuri extrem tahicardice, în cazul tahiaritmiilor paroxistice, sau ritmuri extrem bradicardice (mai rar) în cazul blocului atrioventricular complet sau al bolii de nod sinusal.

Prezența suflului de insuficiența mitrală funcțională este frecventă dar este greu de decelat ca și prezența valvulopatiilor subiacente de tipul stenozei aortice etc., dar acestea sunt ușor de diagnosticat prin ecocardiografie (vezi mai jos).

Deoarece edemul pulmonar aparține categoriei **cald și umed** bolnavul prezintă tegumente calde, iar răcirea extremităților arată tendința de progresiune spre șocul cardiogen.

Tensiunea arterială sistolică este crescută în caz de puseu tensional, dar în restul situațiilor este normală; scăderea tensiunii arteriale sistolice sub 100 mmHg semnalează tendința de progresiune spre șocul cardiogen.

La examenul general pot sau nu fi prezente semne de sindrom cardiac congestiv periferic, respectiv hepatomegalie edeme periferice, turcescență jugulară, etc., după cum edemul pulmonar apare la un bolnav cu semne de insuficiența cardiacă congestivă deja existente sau la un bolnav fără insuficiență cardiacă anterioară.

Diagnostic

În cele mai multe cazuri diagnosticul este ușor de făcut, fiind vorba de un bolnav cunoscut sau nu ca și cardiac, care prezintă, în contextul unui factor declanșator - sindrom coronarian acut, puseu tensional, tulburare de ritm cu alură înaltă etc. - dispnee extremă cu ortopnee, cu respirație zgomotoasă, cu tuse și expectorație aerată albicioasă sau rozacee; bineînțeles se asociază celelalte elemente obiective pe care le-am descris anterior. Prezența tahicardiei sinusale și a galopului ventricular (greu de decelat) completează diagnosticul. Uneori este necesar diagnosticul diferențial îndeosebi când bolnavul nu este cunoscut ca și cardiac sau nu există simptome cardiace evidente (durere coronariană acută, etc).

În acest caz diagnosticul diferențial trebuie făcut în principal cu insuficiența respiratorie acută. Diferențierea nu este asigurată de prezența hipoxemiei dar este tranșată rapid prin determinarea peptidelor natriuretice (BNP, NT-proBNP) care sunt normale în cazul insuficienței respiratorii acute și crescute în cazul edemului pulmonar cardiogen.

De asemenea, aceleași peptide natriuretice fac diagnosticul diferențial cu edemul pulmonar acut de origine toxică sau infecțioasă în care de asemenea nivelul acestora este normal.

Evoluție și prognostic

Depind de modul în care putem influența boala de bază sau factorul declanșator, dar și de momentul intervenției terapeutice și de complexitatea acesteia.

Cu posibilitățile actuale de tratament medicamentos dar la nevoie și interventional, majoritatea cazurilor de edem pulmonar acut sunt soluționate rapid. Trebuie să menționăm și faptul că edemul pulmonar acut cardiogen este mult mai rar la ora actuală, pe de o parte datorită dispariției valvulopatiilor reumatismale la vârstă tânără-medie, rezolvării cardiopatiilor congenitale în copilărie, tratamentului eficient al hipertensiunii arteriale și datorită tratamentului intervențional precoce al sindroamelor coronariene acute.

Odată constituit însă, mortalitatea în edemul pulmonar se menține ridicată și depășește 10% din totalul cazurilor.

Desigur mortalitatea crește brusc în momentul asocierii șocului cardiogen, mortalitatea ajungând să depășească mai mult sau mai puțin 30% în funcție de posibilitățile de suport circulator (respectiv în

funcție de posibilitățile de tratament eficient al șocului cardiogen).

Tratament

Dacă ne referim la tratamentul edemului pulmonar acut putem afirma că el constă din măsuri specifice și nespecifice (fig. 34.4). Măsurile specifice sunt teoretic și la prima vedere, cele mai importante deoarece pot rezolva rapid edemul pulmonar acut ele adresându-se fie cauzei acestuia (de ex. sindrom coronarian acut - revascularizare) sau unor elemente patogenetice care precipită edemul pulmonar acut la un bolnav cu patologie cardiacă deja cunoscută (fibrilație atrială cu alură înaltă, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă).

Din păcate deși aceste posibilități vor fi discutate, uneori ele nu pot fi aplicate sau nu pot fi aplicate imediat (de exemplu rezolvarea unei disfuncții de proteză mecanică) și de aceea primele măsuri care se impun, și care de multe ori sunt urmate de succes sunt măsurile nespecifice indiferent de cauza edemului pulmonar acut.

Măsuri nespecifice

Sunt reprezentate de măsuri generale și măsuri de creștere a performanței cardiace, respectiv a debitului cardiac.

Măsuri generale

Sunt reprezentate de poziția semișezândă, de altfel adoptată spontan de bolnav, care nu poate sta în altă poziție și de administrarea de oxigen. Se indică de regulă la toți bolnavii, dar devine obligatoriu atunci când SaO_2 este sub 90%. Se administrează prin canulă nazală într-un ritm de 2-6 litri / minut.

Datorită faptului că dispneea este în mare parte consecința creșterii travaliului mușchilor respiratori și polipneei pentru influențarea acestora se administrează morfină i.v 3-4 mg repetat la 15-20 de minute până la o doză de una, două fiole (10-20 mg); desigur morfina se diluează cu ser fiziologic 1 la 10.

Pe lângă scăderea frecvenței respiratorii prin mecanism central și a travaliului mușchilor respiratori morfina are și o acțiune venodilatatoare. În consecință, se va reduce atât travaliului cardiac cât și consumul miocardic de oxigen.

Din păcate, deoarece edemul pulmonar apare de multe ori la bolnavii vârstnici există și contraindicații relative sau absolute ale morfinei. Acestea trebuie cunoscute pentru că altfel pot apărea efecte secundare care să anihileze efectul favorabil al morfinei, cum este cazul bolnavilor cu BPCO și insuficiență respiratorie prin hipoventilație. De asemenea, morfina trebuie dată cu prudență sau trebuie evitată la bolnavii cu valori tensionale scăzute – TAS sub 100 mmHg; în cazul în care este absolut necesară administrarea acesteia se va asocia cu medicație vasopresoare. Atenție și în cazul bolnavilor vârstnici cu depresie respiratorie sau cu accidente vasculare cerebrale în antecedente.

Măsuri de creștere a performanței cardiace

Sunt cele care asigură, de fapt, în majoritatea cazurilor, rezolvarea edemului pulmonar acut.

Dacă în urmă cu 50 de ani aceste măsuri se limitau la administrarea de diuretice și cardiotonice astăzi situația s-a schimbat radical.

Măsurile aplicate inițial și cele mai importante sunt cele de scădere a presarcinii și post sarcinii pentru că ele conduc la creșterea debitului sistolic fără creșterea consumului miocardic de oxigen așa cum se întâmplă în cazul medicației care crește contractilitatea.

De aceea administrarea de diuretice și în primul rând de furosemid în asociere cu perfuzia intravenoasă de nitroglicerină reprezintă cele mai importante măsuri care asigură succesul terapeutic.

Furosemidul se va administra în doză mare, 40-80 mg i.v. (2-4 fiole); în caz de insucces se poate crește până la 10 fiole. Dacă efectul diuretic apare în 20-30 de minute, în schimb după 5-10 minute poate apărea deja o ameliorare prin efectul venodilatator al furosemidului. Desigur dacă considerăm cele două tipuri de efecte domină efectul diuretic dar nici cel venodilatator nu este de neglijat. Desigur la bolnavii care au sindrom de debit cardiac scăzut sau insuficiență renală preexistentă eficiența acestei terapii este mai redusă.

Al doilea element de bază este reprezentat de perfuzia de nitroglicerină care se administrează într-un ritm de la 10-150 de μg/min. în funcție de răspunsul obținut. Nitroglicerina realizează atât venodilatație și reducerea presarcinii cât și, în variantă intravenoasă, vasodilatație arteriolară și reducerea

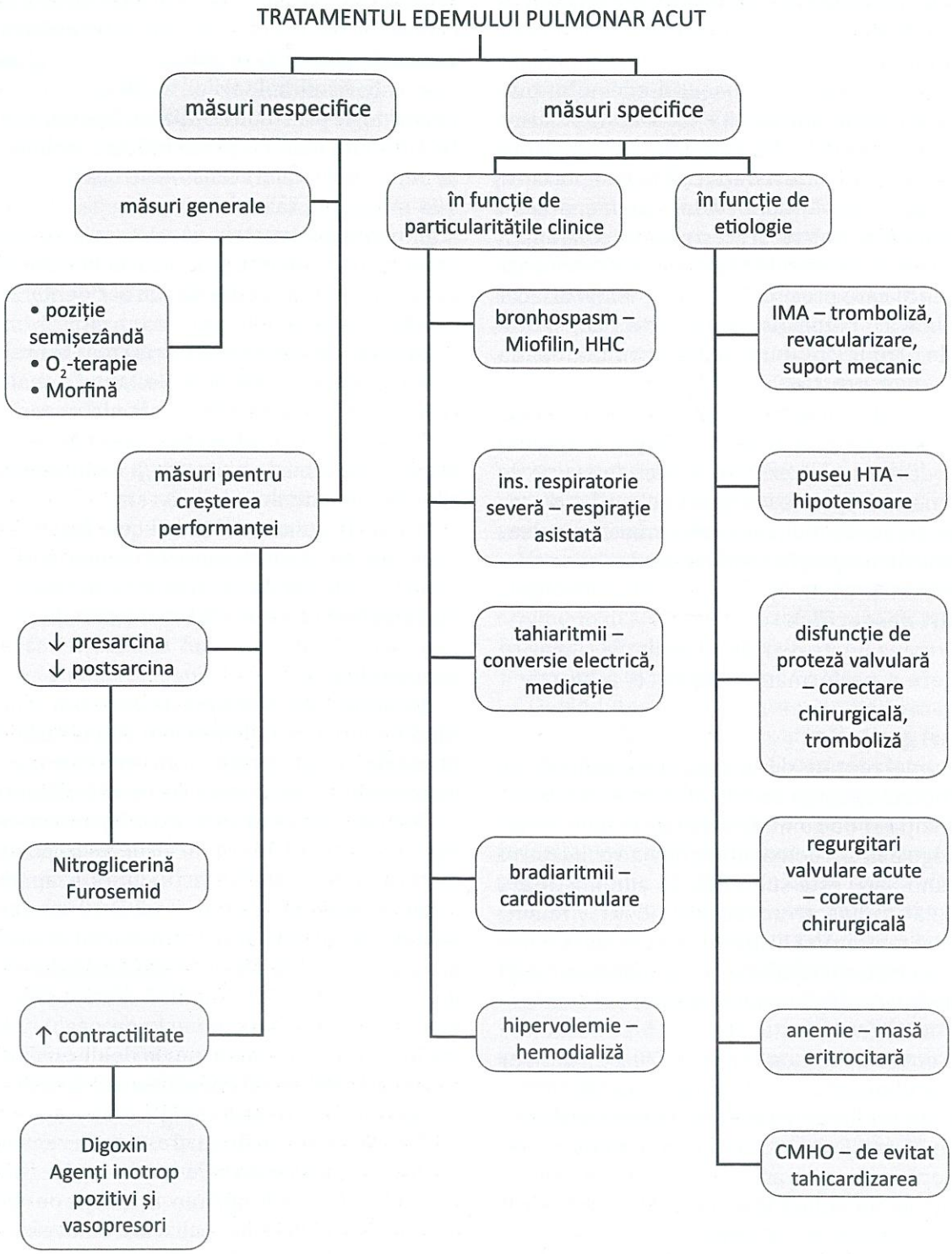


Fig.34.4. Tratamentul edemului pulmonar acut [după 10, cu permisiunea ed. Clusium]

postsarcinii. De aceea este utilă și la bolnavii cu hipertensiune arterială la care uneori tensiunea arterială se reduce semnificativ în câteva minute, cu ameliorarea consecutivă a simptomatologiei.

Desigur nitroglicerina are dezavantajul unei creșteri ușoare a frecvenței cardiace consecutivă vasodilatației și stimulării simpatice indirecte, dar de cele mai multe ori efectul benefic de creștere a a debitului cardiac și în consecință de scădere a stimulării simpatice prin creșterea debitului cardiac este mult mai important decât acela indirect de creștere a frecvenței cardiace.

Nitroprusiatul de sodiu, recomandat în tratatele de specialitate, necesită măsuri speciale de administrare și este rar disponibil încât este practic neutilizat în țara noastră, deși în anumite servicii și în anumite situații speciale el poate fi util prin efectul său de vasodilatație arteriolară și scădere importantă a postsarcinii.

În schimb, creșterea contractilității rămâne un obiectiv important în trei situații.

Prima dintre ele este reprezentată de cazurile în care administrarea de nitroglicerină și furosemid nu este suficientă pentru a controla simptomatologia.

În al doilea rând, este importantă atunci când tensiunea arterială sistolică este scăzută și există semne ale posibilei evoluții spre șoc cardiogen.

În al treilea rând, la bolnavii care au fibrilație atrială cu frecvență cardiacă înaltă, la care administrarea de digoxin duce la scăderea frecvenței cardiace și creșterea debitului cardiac.

Digoxinul se utilizează intravenos în doze de 0,25-0,5 mg și trebuie ținut cont de faptul că în afară de acțiunea sa benefică, poate precipita tulburări de ritm îndeosebi la bolnavii cu hipoxemie importantă. Va fi indicat însă în toate cazurile la bolnavii cu fibrilație atrială dacă nu există contraindicații majore.

Ca o alternativă a digoxinului, la bolnavii cu ritm sinusal se poate utiliza levosimendanul (puțin disponibil în țara noastră) sau inhibitorii de fosfodiesterază 3 – milrinona, enoximona. Se vor administra ca o primă treaptă agenții vasopresori atunci când tensiunea arterială tinde să scadă către 90 mmHg; sunt utile și în situațiile în care betablocantele fuseră utilizate anterior și se suspicionează că scăderea acută a performanței cardiace ar putea fi în legătură cu administrarea acestora.

Agenții vasopresori nu sunt indicați de regulă în edemul pulmonar acut clasic, dar în cazurile în care tensiune arterială scade, ei pot fi utilizați pentru două rațiuni.

Prima dintre ele, mai aproape de scopul acestui capitol este posibilitatea administrării concomitente a nitroglicerinei fără a apărea riscul de hipotensiune și hipoperfuzie periferică.

În al doilea rând, însă, ei pot preveni instalarea șocului cardiogen.

Desigur administrarea lor devine obligatorie când tensiunea arterială sistolică scade sub 90 mmHg.

Dintre agenții inotropi pozitivi și vasopresori utilizați în tratamentul edemului pulmonar acut, la ora actuală se preferă Dobutamina, Dopamina și Noradrenalina, existând rezerve față de administrarea adrenalinei care ar putea crește mortalitatea bolnavilor.

Măsuri specifice

Depind de particularitățile clinice ale edemului pulmonar acut sau cele etiologice.

Dacă ne referim la **particularitățile clinice,** bolnavii care prezintă bronhospasm, respectiv wheezing vor asocia în tratament fie clasicul Miofilin, fie preparate de cortizon (inclusiv spray cu cortizon, dar mai puțin eficient). În schimb, spray-urile simpaticomimetice care se utilizează la ora actuală în tratamentul astmului bronșic nu vor fi recomandate deoarece cresc consumul miocardic de oxigen și au efect aritmogen (deși redus).

O altă particularitate este aceea a tratamentului insuficienței respiratorii. Am arătat anterior definiția insuficienței respiratorii la bolnavii cu edem pulmonar acut. Atunci când ea este prezentă, pe lângă administrarea de oxigen pot fi utilizate CPAP-ul sau BiPAP-ul și în situații speciale, ventilația mecanică asistată. Pentru aceasta trebuie să facem o mențiune specială deoarece ventilația mecanică cu presiune pozitivă poate fi utilă și pentru reducerea transvazării alveolare încât în situația în care edemul pulmonar acut nu este influențat suficient de către medicația nespecifică și încercările de tratament

etiologic ventilația mecanică cu presiune pozitivă poate fi o soluție care să rezolve edemul pulmonar acut bineînțeles în asociere cu restul măsurilor terapeutice.

Tot din cadrul măsurilor speciale impuse de particularitățile clinice vom aminti tahiaritmiile care prin ele însele pot declanșa edemul pulmonar acut sau îl pot precipita la cei cu boli cardiace preexistente.

Deoarece rezolvarea acestora este necesară a fi făcută de urgență de cele mai multe ori, bineînțeles cu condiția să fie disponibilă, se efectuează conversia electrică a tahiaritmiei care restaurează rapid ritmul sinusal și o frecvență cardiacă care să asigure un debit cardiac suficient. Desigur în absența disponibilității conversiei electrice pot fi utilizate și alte mijloace, respectiv medicația de conversie a tahicardiei ventriculare sau supraventriculare, în acest din urmă caz anticalcicele nefiind indicate deoarece realizează depresia contractilității miocardice.

În plus, când nu avem posibilitatea conversiei electrice digoxinul așa cum am arătat este o soluție pentru bolnavii cu fibrilație atrială (sau uneori pentru cei cu flutter atrial 2:1).

În cazurile, rare de altfel, în care bolnavii prezintă bradiaritmii ca factor precipitant (bradiaritmiile de regulă prin ele însele nu pot declanșa edem pulmonar acut, chiar dacă pot determina sindrom de debit cardiac scăzut). În aceste cazuri cardiostimularea temporară poate să conducă la creșterea debitului cardiac și să contribuie la dispariția edemului pulmonar acut.

În sfârșit, atunci când bolnavii sunt hipervolemici datorită încărcării voluntare sau iatrogene cu lichide trebuie asociată hemodializa. Se indică mai ales în cazurile cu sindrom de debit cardiac scăzut asociat și insuficiență renală de origine prerenală caz în care diureticele nu mai sunt eficiente sau sunt puțin eficientă (inclusiv furosemidul i.v).

Există o serie de măsuri specifice și în funcție de **etiologie**.

În sindroamele coronariene acute cu EPA se va administra și medicație de reducere a pre- și post sarcinii (diuretice și nitroglicerină), dar bolnavul va fi adresat laboratoarelor de angiografie pentru revascularizare intervențională percutană, iar în absența aceste posibilități se vor administra trombolitice care pod conduce la retrocedarea rapidă a simptomatologiei bolnavului. Rămâne o măsură deosebit de importantă cu eficiență crescută față de cea a măsurilor nespecifice.

În al doilea rând, pentru că hipertensiune arterială este o cauză frecventă a edemului pulmonar acut (deși mult mai rară decât anterior) în cazuri de pusee hipertensive și mai ales de hipertensiune arterială paroxistică se vor administra hipotensoare.

Așa cum am arătat administrarea de nitroglicerină intravenos poate conduce rapid la normalizarea tensiunii arteriale, dar în anumite situații și administrarea de nitroglicerină sublingual poate scădea tensiunea arterială cu 40-60 mmHg (cea sistolică) și să amelioreze simptomele de insuficiență cardiacă acută respectiv de edem pulmonar acut. Desigur se vor administra și hipotensoare pentru controlul tensiunii arteriale, iar în anumite situații se poate recurge la administrarea intravenoasă a acestora.

Mențiuni speciale pentru bolnavii cu disfuncție de proteză valvulară.

Dacă bolnavii cu proteze biologice pot prezenta în caz de malfuncție a protezei reapariția simptomatologiei anterioare, la bolnavii cu proteze mecanice tromboza de proteză poate duce fie la șoc cardiogen (dacă tromboza este completă) fie la edem pulmonar acut (tromboză incompletă), atât în cazul protezelor aortice cât și în cazul protezelor mitrale.

În această situație există doar două măsuri care pot fi aplicate de urgență. Măsura ideală ar fi corectarea chirurgicală, dar acest lucru se poate face încă în puține centre în țara noastră. De altfel și riscurile intervenției chirurgicale sunt mari - mortalitate ridicată.

De aceea, tromboliza este soluția la care se recurge cel mai adesea. Ulterior după rezolvarea parțială și mai rar totală a trombozei se va lua în discuție rezolvarea chirurgicală a trombozei de proteză.

În situațiile în care apar insuficiențe cardiace acute prin ruptură de cordaje sau ruptură de mușchi papilari intervenția chirurgicală poate fi o soluție după rezolvarea edemului pulmonar acut prin administrarea de vasodilatatoare și diuretice.

În schema de tratament este menționată și anemia care este un factor agravant și favorizant

al edemului pulmonar acut, și în anumite cazuri corectarea ei poate evita recidive ulterioare ale EPAC. În cardiomiopatia hipertrofică obstructivă tahicardizarea excesivă la efort sau pe altă cale (inclusiv tahiaritmii paroxistice) poate să conducă la EPA. În ultima situație deși cu mare prudență, betablocantele pot fi utile deși în general utilizarea lor la bolnavi cu insuficiență cardiacă acută este contraindicată.

În final, putem afirma că datorită noilor medicații și terapii ale bolilor cardiovasculare frecvența edemului pulmonar acut a scăzut considerabil.

În al doilea rând, în cazurile în care edemul pulmonar acut apare el este mult mai ușor de controlat decât anterior încât mortalitatea este redusă.

În situații speciale edemul pulmonar acut poate asocia insuficiență respiratorie importantă sau poate avea tendința de a evolua spre șoc cardiogen; în aceste cazuri trebuie asociate măsuri suplimentare iar mortalitatea este mult crescută.

Aplicarea măsurilor specifice poate evita apariția edemului pulmonar acut sau poate asigura regresia rapidă a acestuia.

BIBLIOGRAFIE

1. Barkhordari K, Hussain Khan Z, Shafiee A. Respiratory Management of Acute Cardio-genic Pulmonary Edema: A Review. Arch Anesth & Crit Care. 6(2):89-02

2. Dobbe L, Rahman M, Rubayat E, Paz P, Nugent K (2019). Cardiogenic Pulmonary Ede-ma. The American Journal of the Medical Sciences. 358. 10.1016/j.amjms.2019.09.011

3. Ingbar DH. Cardiogenic pulmonary edema: mechanisms and treatment - an intensivist's view. Curr Opin Crit Care. 2019 Aug;25(4):371-378. doi: 10.1097/MCC.0000000000000626. PMID: 31116110

4. Iqbal MA, Gupta M. Cardiogenic Pulmonary Edema. [Updated 2020 Dec 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021

5. King KC, Goldstein S. Congestive Heart Failure And Pulmonary Edema. 2021 Jan 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 32119444

6. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, et al. Recom-mendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a con-sensus paper from the HFA of the ESC, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. Eur J Heart Fail. 2015;17:544-558

7. Ponikowski P, Jankowska EA. Pathogenesis and clinical presentation of acute heart fail-ure. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2015;68:331-337

8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al.; The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-2200

9. Tsuchiya N, Griffin L, Yabuuchi H, Kawanami S, Shinzato J, Murayama S. Imaging find-ings of pulmonary edema: Part 1. Cardiogenic pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome. Acta Radiologica. 2020;61(2):184-194. doi:10.1177/0284185119857433

10. Zdrenghea D, Pop D. Urgențe cardiovasculare în camera de gardă. Ed. a 2-a. Ed. Clusium. 2019

35

EMBOLIA PULMONARĂ ACUTĂ

Dana Pop, Dumitru Zdrenghea

Embolia pulmonară (EP) acută sau ca termen echivalent trombembolismul pulmonar acut (TEP) sau trombembolismul venos (TEV) constă în obliterarea bruscă parțială sau totală a uneia sau ambelor artere pulmonare sau a unor ramuri ale acestora printr-un embol mobilizat din sistemul venos sau mai rar din cordul drept.

Având în vedere că în 90% din cazuri este vorba de mobilizarea unui embol din sistemul venos detectarea trombozelor venoase antecedente sau concomitente ar putea fi un reper facil de diagnostic. Din păcate ele nu sunt depistate sau recunoscute decât în cel mult o treime a cazurilor.

Deoarece multe dintre emboliile pulmonare nu sunt recunoscute, sau datorită faptului că expresia lor este nu numai acută ci și brutală cu prăbușire hemodinamică și șoc cardiogen urmat în multe cazuri de deces în pofida progreselor diagnostice și terapeutice făcute în această boală, prognosticul rămâne rezervat. Astfel în embolia pulmonară netratată mortalitatea este de 30% cu două treimi dintre decese în primele ore de la evoluție pe când în embolia recunoscută și tratată mortalitatea scade sub 10%.

Trombozele venoase care preced embolia pulmonară sunt localizate cel mai adesea profund la nivelul axului venos ilio-femural, mai rar tromboza venei cave inferioare sau tromboza venelor periprostatice ori periuterine.

Trombii din atriul drept sunt incriminați mai ales în prezența fibrilației atriale.

Există o serie de factori de risc care predispun la apariția trombozelor venoase profunde și implicit la apariția emboliilor pulmonare iar supravegherea atentă a acestor bolnavi sau în cazul în care prezintă simptome chiar necaracteristice explorarea acestora pentru depistarea trombozei venoase face ca procentul detecției și reușitelor terapeutice să fie mult crescut. Redăm factorii care predispun la apariția trombozei venoase și emboliei pulmonare în tabel 35.1.

Dorim să subliniem că trombozele venoase sunt la ora actuală împărțite în tromboze venoase provocate și neprovocate un termen nu foarte fericit, dar sugestiv. Trombozele provocate sunt legate de intervenția punctuală a unui factor etiologic sau patogenetic reversibil cum ar fi fracturile de membru inferior, operațiile ortopedice, intervențiile pe prostată sau uter, repausul prelungit la pat. În aceste cazuri odată înlăturat factorul etiologic riscul de recidivă al trombozei și al emboliei pulmonare este redus.

Tabel 35.1. Factorii de risc care predispun la apariţia TEP [după 7 cu permisiunea ed. Clusium]

Factori de risc puternici
Fractură de membru inferior
Spitalizare pentru insuficienţă cardiacă sau fibrilaţie atrială/flutter atrial în ultimele 3 luni
Înlocuire de şold sau genunchi
Traumă majoră
Infarct miocardic în ultimele 3 luni
Tromboembolism venos în antecedente
Leziuni ale măduvei spinării
Factori de risc moderaţi
Chirurgie artroscopică de genunchi
Boli autoimune
Transfuzii de sânge
Catetere venoase centrale
Chimioterapie
Insuficienţă cardiacă congestivă sau insuficienţă renală
Agenţi de stimulare a eritropoiezei
Terapie de substituţie hormonală
Fertilizare in vitro
Infecţii (în special ale tractului urinar, pneumonie şi HIV)
Boli inflamatorii intestinale
Cancer (cel mai mare risc în cazul prezenţei metastazelor)
Terapie contraceptivă orală
Accident vascular cerebral cu paralizie
Perioadă postpartum
Tromboză venoasă superficială
Trombofilie
Factori de risc „slabi"
Repaus la pat peste 3 zile
Diabet zaharat
Hipertensiune arterială
Poziţie şezândă prelungită (călătorii de lungă durată cu maşina sau avionul)
Vârstă înaintată
Chirurgie laparoscopică
Obezitate
Sarcină
Vene varicoase

În schimb, în cele neprovocate, în care nu avem factori de risc sau aceşti factori de risc nu sunt foarte puternici, sau nu am reuşit să îi detectăm, riscul de recidivă este crescut atât din punct de vedere al trombozei venoase cât şi al emboliei pulmonare. De aceea aceşti bolnavi vor trebui trataţi pe o perioadă mult mai lungă cu anticoagulante care sunt baza terapiei în majoritatea cazurilor de embolie pulmonară şi post embolie pulmonară.

Situaţia este identică cu aceea a cauzelor cunoscute, dar care nu pot fi înlăturate (bolnavi oncologici, insuficienţă cardiacă congestivă etc.).

Fiziopatologie

Mecanismele fiziopatologice care sunt responsabile de semnele şi simptomele emboliei pulmonară sunt reprezentate de:

Hipertensiunea arterială pulmonară (HTP) este principala consecinţă, rezultând din obliterarea mecanică a vaselor pulmonare şi fiind direct proporţională cu dimensiunea vasului embolizat. În plus, vasoconstricţia arterială pulmonară reflexă poate creşte gradul hipertensiunii pulmonare şi agrava temporar tabloul clinic. În acelaşi timp retrocedarea spontană sau sub tratament a vasoconstricţiei în restul teritoriului pulmonar poate conduce la ameliorarea semnificativă a tabloului clinic chiar în absenţa revascularizării teritoriului embolizat. Desigur în producerea vasoconstricţiei reflexe intervin serotonina, tromboxanul A2 şi hipoxemia; ea poate fi ameliorată (vezi tratament) prin administrarea de vasodilatatoare, desigur cu excepţia situaţiilor în care există consecinţe hemodinamice importante şi scădere tensională.

Apariţia hipertensiunii pulmonare are două consecinţe majore. Prima dintre ele, şi cea mai importantă din punct de vedere cardiovascular este insuficienţa cardiacă dreaptă acută secundară (cordul pulmonar acut), dar în situaţiile în care hipertensiunea pulmonară este extremă poate apărea şocul cardiogen determinat de scăderea importantă a debitului ventriculului drept şi în consecinţă şi a debitului ventriculului stâng. Şocul cardiogen poate conduce în cazul emboliilor masive şi al absenţei unei intervenţii precoce, la decesul bolnavilor. Deşi modalitatea de deces poate fi reprezentată de fibrilaţie ventriculară sau asistolă în majoritatea cazurilor de şoc cardiogen prin embolie pulmonară se notează disociaţie electromecanică sau activitatea electrică fără puls a inimii. De altfel în HTP severă brutal instalată moartea subită poate apare ca primă formă de manifestare a bolii.

Cordul pulmonar acut rezultă în insuficiență cardiacă acută dreaptă cu sindrom congestiv la nivelul venelor jugulare, ficatului și periferiei.

Cea de-a doua consecință este **hipoxemia**. Rezultă din faptul că la nivelul teritoriului pulmonar neperfuzat dar ventilat schimburile respiratorii sunt deprimate în paralel cu gradul obstrucției. Apare hipoxemie direct proporțională cu severitatea și extinderea emboliei pulmonare în majoritatea cazurilor saturația hemoglobinei scăzând sub 90% iar în cazurile semnificative și severe PaO_2 scade sub 60 mmHg. Având în vedere binecunoscuta difuzibilitate crescută a CO_2, datorită polipneei rezultate din hipoxemie PCO_2 are valori normale sau scăzute.

În anumite situații apare și bronhoconstricție reflexă prin eliberarea serotoninei plachetare, dar de regulă insuficientă pentru a apărea hipoventilația și creșterea PCO_2.

În emboliile semnificative cu scăderea debitului ventriculului drept și consecutiv a întoarcerii venoase și debitului ventriculului stâng se produce scăderea debitului coronarian și a perfuziei miocardice cu ischemie difuză și cu posibilitatea apariției **angorului** în cazul existenței unor stenoze coronariene preexistente la limită. Deși debitul ventricular stâng este scăzut prin scăderea întoarcerii venoase pulmonare contractilitatea VS este normală sau crescută datorită stimulării simpatice.

O consecință a emboliei pulmonare este și **infarctul pulmonar** cu sau fără reacție pleurală inclusiv transvazare pleurală.

De asemenea, în emboliile repetate sau după cele masive poate apărea hipertensiunea pulmonară cronică și, în timp, **cordul pulmonar cronic**.

Tabloul clinic

Este variabil în funcție de severitatea emboliei și de consecințele sale fiziopatologice.

Redăm în tabel 35.2 frecvența simptomelor și semnelor clinice în embolia pulmonară iar în fig. 35.1 sistematizarea simptomatologiei clinice în funcție de formele ușoare, moderate, severe, sau masive de trombembolism pulmonar. Deși, fără îndoială, semnele de TEP masivă sunt cele mai importante și în cazul neintervenirii prompte se pot solda cu decesul bolnavului, cele mai frecvente sunt formele ușoare și moderate încât vom începe descrierea tabloului clinic cu acestea.

Tabel 35.2. Simptomatologia clinică a TEP [după 7 cu permisiunea ed. Clusium]

Simptom	TEP confirmat ulterior
Dispnee	50%
Durere toracică de tip pleuritic	39%
Tuse	23%
Durere toracică substernală	15%
Febră	10%
Hemoptizie	8%
Sincopă	6%
Durere unilaterală membru inferior	6%
Semne clinice de TVP	24%

În embolia pulmonară **ușoară** semnele pot fi minore, iar atunci când sunt prezente pot consta doar din semne de insuficiență respiratorie incipientă cu saturația hemoglobinei între 90-95%, și cu o ușoară tahicardie la un bolnav care prezintă dispnee de efort aparent fără cauză sau mici episoade dispneice de repaus și tahicardie. În acest din urmă caz se suspicionează embolii repetate.

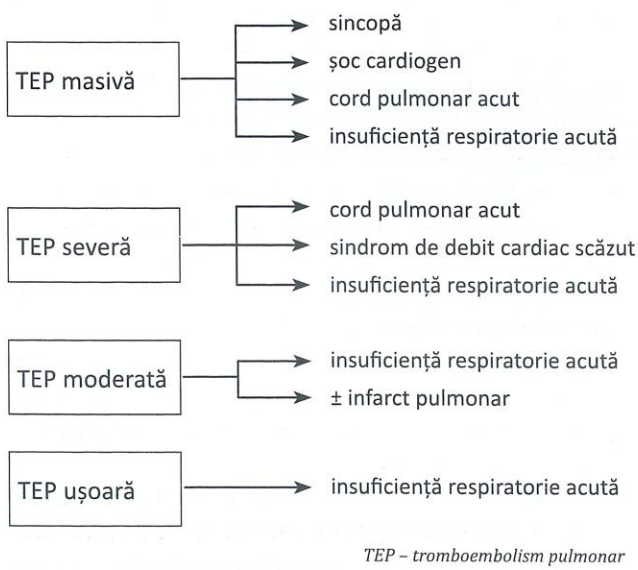


Fig.35.1. Tipuri de tablou clinic în TEP [după 7 cu permisiunea ed. Clusium]

Sub această formă este prezentă uneori la bolnavii cu insuficiență cardiacă la care staza importantă favorizează apariția trombozelor periferice împreună cu repausul relativ la pat pe care aceștia îl adoptă, la recomandare sau spontan, pentru lungi perioade de timp.

În cazul unei embolii pulmonare **moderate** semnele de insuficiență respiratorie acută sunt mai exprimate, dar de obicei deși SaO_2 este sub 90% PaO_2 se menține în jurul valorii de 70% fără să scadă sub 60 mmHg. Bolnavul prezintă dispnee relativ brusc instalată sau agravată rapid pe parcursul de ore la care se adaugă tuse iritativă, senzație de opresiune toracică cu posibilitatea asocierii semnelor de tromboză venoasă periferică cu durere unilaterală, cu edem unilateral al membrelor inferioare (uneori numai al gambelor). Bolnavul prezintă tahicardie și eventual anxietate pentru ca după una două zile să se poată adăuga durere toracică de tip pleuritic care este în legătură cu apariția infarctului pulmonar și care desigur poate provoca la auscultație frecatura pleurală sau submatitate; urmează să fie confirmate ca și colecție pleurală și ca infarct pulmonar prin examinările complementare (vezi mai jos - ecografie, CT pulmonar). Tahicardia este aproape întotdeauna prezentă, dar semnele de insuficiența cardiacă congestivă sunt absente.

Urmează trombembolismul pulmonar **sever** în care insuficiența respiratorie acută este importantă, cu $PaO_2 \leq 60$ mmHg. Bolnavul este dispneic, polipneic poate prezenta sindrom de debit cardiac scăzut cu TAS ≤ 100 mmHg. Pe parcursul a câteva zile, în care bolnavul prezintă și palpitații, iar la auscultație se poate decela galop (ventricular drept), apar semne de insuficiență cardiacă congestivă dreaptă cu turgescență jugulară, hepatomegalie și uneori edeme periferice. Și în acest caz pot apare simptomele de infarct pulmonar menționate anterior. De altfel pe fiecare treaptă pot fi prezente și semnele și simptomele treptei anterioare.

În forma severă trebuie să alegem între o modalitate de tratament trombolitic sau intervențional sau tratamentul cu anticoagulante și suportiv.

În sfârșit, trombembolismul pulmonar **masiv** poate debuta de la început cu sincopă urmată de deces frecvent prin stop cardiac secundar activității electrice fără puls (disociație electromecanică).

Desigur în acest caz diagnosticul va fi făcut retrospectiv.

În alte situații poate apare șocul cardiogen cu toate simptomele sale cunoscute: TAS sub 90 mmHg, scăderea diurezei sub 30 ml/h semne de hipoperfuzie periferică importantă. În orele următoare se înregistrează și semne de cord pulmonar acut care au fost deja menționate și care pot fi mai exprimate decât în cazul trombembolismului sever.

Insuficiența respiratorie acută este întotdeauna importantă și în anumite situații ea necesită suport mecanic așa cum se va discuta în capitolul de tratament.

Formele care evoluează cu șoc cardiogen vor trebui diagnosticate imediat și diferențiate de un sindrom coronarian acut (infarct miocardic acut) sau în situații mai rare de disecția de aorta cu ruptură de aortă și de tamponada cardiacă.

În cazurile cu evoluție moderat severă tabloul clinic sugerează de multe ori o pneumonie acută (chiar și radiologic diagnosticul poate fi susținut în următoarele zile prin imaginea de infarct pulmonar care poate mima o pneumopatie cu sindrom pleural).

Având în vedere senzația de opresiune toracică sau uneori chiar durerea anginoasă secundară scăderii debitului coronarian pe fondul unei stenoze coronariene semnificative diagnosticul diferențial trebuie făcut în primul rând cu un sindrom coronarian acut mai ales că și electrocardiograma poate conține semne de ischemie care pot sugera diagnosticul de cardiopatie ischemică dureroasă, iar troponina poate fi crescuta (moderat).

Uneori este prezent bronhospasmul care poate pune în discuție diagnosticul diferențial cu astmul bronșic și insuficiența respiratorie consecutivă. Se va lua în considerare că embolia pulmonară apare întotdeauna în contexte care favorizează apariția trombozelor venoase profunde condiții care au fost expuse anterior.

Pentru diagnostic este util scorul Wells care cuantifică pe de o parte condițiile prezente la bolnavul respectiv, iar pe de altă parte semnele care pot sugera o tromboză venoasă profundă, dar și hemoptizia secundară infarctului pulmonar.

La ora actuală se preferă versiunea simplificată a acestui scor pe care o expunem în tabel 35.3, în baza căreia putem formula diagnosticul de embolie pulmonară probabilă sau improbabilă. Aceasta este o primă orientare clinică care desigur permite inițierea unor gesturi terapeutice, dar care trebuie completată cu examinările complementare care vor stabili cu certitudine sau vor exclude diagnosticul de embolie pulmonară.

Tabel 35.3. Calculul probabilității TEP pe baza scorului Wells [după 7 cu permisiunea ed. Clusium]

Elemente	Numărul de puncte pentru scorurile de decizie clinică	
Scorul Wells	Versiunea originală	Versiunea simplificată
Antecedente de EP sau TVP	1,5	1
Frecvență cardiacă ≥ 100 bpm	1,5	1
Intervenție chirurgicală sau imobilizare în ultimele 4 săptămâni	1,5	1
Hemoptizie	1	1
Cancer activ	1	1
Semne clinice de TVP	3	1
Diagnostic alternativ mai puțin probabil decât EP	3	1
Probabilitate clinică		
Scorul cu trei niveluri		
Scăzută	0-1	N/A
Intermediară	2-6	N/A
Înaltă	≥ 7	N/A
Scorul cu două niveluri		
EP improbabilă	0-4	0-1
EP probabilă	≥ 5	≥ 2

În baza simptomatologiei clinice bolnavii cu suspiciune de embolie pulmonară acută, pot fi împărțiți în risc înalt (cei cu hipoTA sau șoc) și fără risc (hipoTA și șoc absente).

Examinări complementare

Deși fără îndoială angio CT pulmonar este la ora actuală standardul de aur în diagnosticul emboliei pulmonare, în practica clinică prima este efectuată electrocardiograma urmată de ecografie (± Doppler venos periferic) și la nevoie de determinarea D-dimerilor), de aceea vom prezenta investigațiile în această ordine.

Electrocardiograma

Nu este menționată în ghidurile de trombembolism pulmonar, dar se inregistrează întotdeauna la bolnavii cu dispnee și durere sau opresiune toracică atât pentru datele de diagnostic pozitiv pe care le poate aduce, cât mai ales pentru excluderea unui sindrom coronarian acut și eventual a unei pericardite ca și cauză a simptomelor.

Totuși în aproximativ 30% din cazuri electrocardiograma poate sugera prin evidențierea unor elemente de hipertrofie atrială dreaptă sau hipertrofie ventriculară dreaptă (inclusiv BRD incomplet) posibilitatea unei embolii pulmonare.

Se înregistrează și deviația de ax la dreapta și rotația orară care susțin încărcarea de presiune a inimii drepte, dar și unde T negative în derivațiile V1-V3 ceea ce poate duce la confuzie cu ischemia coronariană acută.

Electrocardiograma este înregistrată și pentru a depista tulburările de ritm care sunt frecvente. Una dintre ele tahicardia sinusală a fost deja amintită, are rol compensator, dar apare și ca urmare a stimulării simpatice. Extrasistole ventriculare și atriale, fibrilația atrială paroxistică sunt frecvent redate.

De aceea ECG-ul, deși ne oferă mai ales date de diagnostic diferențial poate susține diagnosticul de embolie pulmonară în cazul în care se evidențiază modificări specifice. Absența acestora nu trebuie însă să ne îndepărteze de diagnostic.

Ecografia Doppler

Se poate face în orice serviciu de urgență și este utilă atât în varianta transtoracică cât și în varianta transesofagiană.

Este importantă mai ales prin datele de diagnostic pozitiv pe care le oferă respectiv dilatarea și tulburările de contractilitate ale VD, reducerea TAPSE, înregistrarea valorilor hipertensiunii pulmonare și, ca și consecință a acesteia, insuficiența tricuspidiană.

La bolnavii cu modificări hemodinamice importante (șoc sau hipotensiune) o ecografie normală

poate exclude embolia pulmonară, dar la cei la care modificările hemodinamice nu sunt prezente, ecografia singură nu poate exclude embolia pulmonară fiind nevoie de alte examinări (angio CT pulmonar).

Dintre examinările de laborator amintim în primul rând determinarea ***D-dimerilor***.

Aceştia au îndeosebi valoare predictivă negativă luând în considerare valoarea cut-off de 500 ng/dL, dar şi faptul că această valoare de cut-off creşte odată cu vârsta, după 50 de ani fiind egală cu vârsta în ani ori 10 ng/dL. D-dimerii se recomandă la cei care nu prezintă şoc sau hipotensiune pentru că la cei instabili hemodinamic ecografia şi angio CT-ul vor fi întotdeauna efectuate, încât D-dimerii nu sunt necesari. Totuşi în practică ei sunt de multe ori recomandaţi fără ca aceasta să constituie o greşeală pentru că probabilitatea de a depista o tromboză venoasă profundă şi, de asemenea, severitatea posibilei embolii pulmonare este frecvent corelată pozitiv cu valorile D-dimerilor.

În emboliile pulmonare semnificative se indică întotdeauna determinarea gazelor sanguine. Nici ea nu este menţionată în ghiduri, dar SaO_2 sub 90 este notată în 90% dintre emboliile pulmonare semnificative, iar hipoxemia severă, $PaO_2 \leq 60$ mmHg arată o embolie severă. În schimb PaO_2 peste 80 mmHg şi SaO_2 peste 90 pledează împotriva EP severe; desigur în acest caz pentru confirmarea diagnosticului trebuie recurs la alte examinări complementare.

Angio CT-ul pulmonar reprezintă standardul de aur şi este la ora actuală cea mai acurată metodă în diagnosticul şi evaluarea TEP.

Atunci când arată obstrucţie a arterelor pulmonare rezultatele sunt cvasicerte cu valoare predictivă pozitivă de 90%. Valoarea predictivă negativă este însă de numai 70%, iar emboliile la nivelul vaselor mici pot să nu fie detectate prin această metodă. Se recomandă întotdeauna la bolnavii cu suspiciune de embolie fără şoc sau hipotensiune, dar şi la bolnavii cu şoc sau hipotensiune când examinarea este imediat disponibilă. În caz contrar se va recurge întâi la ecografie, iar în cazul în care există semne de încărcare a inimii drepte, angio CT-ul este întotdeauna recomandat desigur cu condiţia să poată fi efectuat. El detectează ocluzia sau subocluzia arterelor pulmonare uni- sau bilaterală la nivelul trunchiurilor principale sau la nivelul ramurilor.

Menţionăm tot aici **arteriografia pulmonară clasică** care a reprezentat multă vreme etalonul de aur în diagnosticul TEP, dar a fost înlocuită în cea mai mare parte de angio CT-ul pulmonar. Se va efectua atunci când se recurge la tratamentul intervenţional sau mai rar chirurgical al emboliei pulmonare. Datele sunt utile şi când se suspicionează emboli de mici dimensiuni fiind necesară utilizarea tehnicii angiografice cu substracţie digitală.

Examinarea radiologică toracică nu aduce beneficii imediate, dar poate fi recomandată tardiv în cazul în care se depistează colecţie pleurală şi/sau se suspicionează un infarct pulmonar dorind să nu mai supunem bolnavul încă o dată iradierii crescute prin efectuarea unui CT pulmonar care oferă desigur date superioare celor oferite de examenul radiologic.

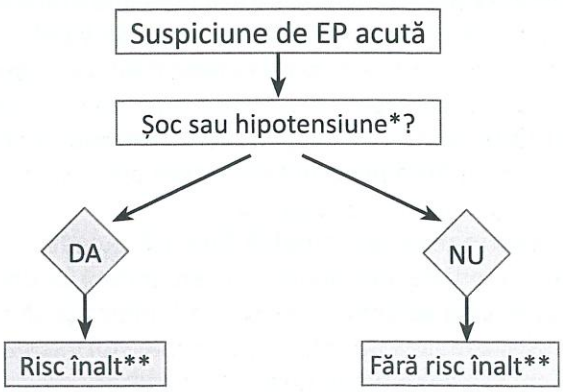
Scintigrafia pulmonară a reprezentat până la apariţia Angio CT-ului pulmonar metoda neinvazivă de elecţie alături de ecografie în confirmarea sau infirmarea emboliei pulmonare. Din păcate ea nu se poate efectua în primele ore şi de aceea diagnosticul de embolie pulmonară este retrospectiv dar pentru a evalua magnitudinea consecinţelor emboliei sau pentru diagnostic retrospectiv, rămâne utilă.

Se efectuează scintigrafie de ventilaţie/ perfuzie caracteristică pentru embolia pulmonară prin existenţa unor teritorii prost irigate dar bine ventilate. Dacă subiecţii dispun de Rx toracic care este normală se poate efectua doar scintigrafia de perfuzie care oferă rezultate mai rapide. Diagnosticul de TEP este sugerat de defectele de perfuzie localizate. În schimb, scintigrafia normală exclude TEP.

În sfârşit, examinarea eco-Doppler a membrelor inferioare este utilă în depistarea trombozelor venoase profunde şi, cu mai puţină acurateţe în evaluarea vechimii acestora. Menţionăm însă că absenţa detectării trombilor nu este un motiv de a respinge diagnosticul de embolie pulmonară. În schimb, detectarea acestora este un element puternic de susţinere a diagnosticului.

La ora actuală există algoritmi de diagnostic al bolnavilor cu suspiciunea de embolie pulmonară în funcţie de prezenţa sau absenţa şocului sau hipotensiunii.

Redăm în fig. 35.2 și 35.3 acești algoritmi după ghidurile europene de diagnostic și tratament al emboliei pulmonare (2019).



EP – embolie pulmonară
**Definită ca tensiunea arterială sistolică < 90 mmHg sau ca o reducere a tensiunii arteriale cu ≥ 40 mmHg pentru 15 minute dacă această modificare nu este determinată de o aritmie nou instalată, hipovolemie sau sepsis*
***Bazat pe mortalitatea estimată prin EP intraspitalicească sau la 30 zile*

Fig.35.2. Stratificarea riscului în TEP [după 7 cu permisiunea ed. Clusium]

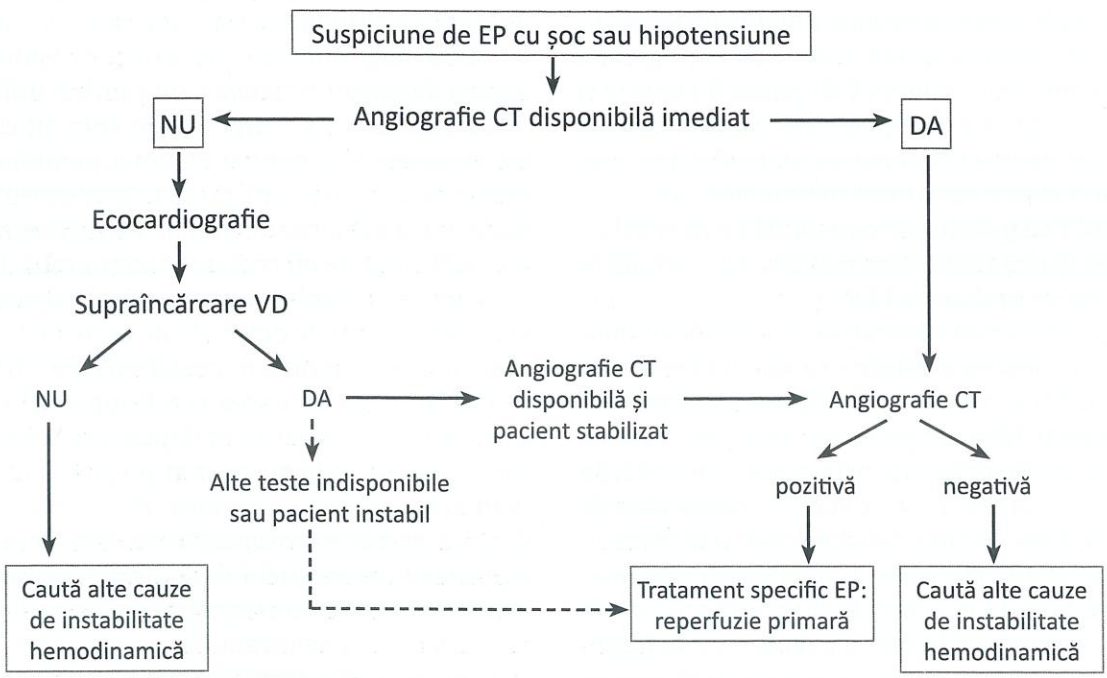
Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial se impune la majoritatea bolnavilor cu embolie pulmonară semnificativă.

Desigur primele diagnostice diferențiale vor fi reprezentate de sindroamele coronariene acute (în primul rând infarctul miocardic acut), de disecția de aortă și de tamponada cardiacă.

Dacă tamponada cardiacă este ușor exclusă prin efectuarea unei ecografii, în schimb în cazul infarctului miocardic acut trebuie luate în considerare atât caracterele clinice ale durerii cât și aspectul ECG care poate preta la confuzie în cazul infarctelor fără supradenivelare ST prin prezența ischemiei, așa cum am amintit anterior, dar și prin determinarea troponinei care este pozitivă atât în cazul infarctului miocardic cât la bolnavii cu embolie pulmonară.

Menționăm că de regulă undele patologice Q și mai ales supradenivelarea segmentului ST sunt absente în cazul emboliei pulmonare și prezente în diverse derivații la cei cu infarct miocardic acut clasic.



CT – tomografie computerizată; EP – embolie pulmonară; VD – ventricul drept

Fig.35.3. Algoritm de diagnostic propus pentru pacienții cu suspiciune de EP cu risc înalt [după 7 cu permisiunea ed. Clusium]

De asemenea, disecția de aortă este un alt diagnostic care trebuie exclus fiind importante antecedentele, valorile tensionale care de regulă sunt mult crescute, diferențele de puls și tensiune dintre brațe, dar și examenul eco Doppler transesofagian care tranșează de cele mai multe ori diagnosticul. În caz de dubiu, angio CT-ul recomandat pentru confirmarea emboliei pulmonare ne poate confirma și prezența disecției de aortă, care desigur contraindică tratamentul trombolitic.

În cazul unei prezentări tardive trebuie făcut diagnosticul diferențial cu pneumopatiile acute versus infarctul pulmonar secundar emboliei pulmonare.

Mai rar intră în discuție pneumotoracele spontan, dar este rapid diagnosticat atât prin examenul clinic cât și prin examenul radiologic sau CT.

Tratament

Este un tratament de urgență sau de relativă urgență, în funcție de manifestările clinice respectiv de prezența hipotensiunii sau șocului cardiogen. În funcție de aceasta diferă nu numai modalitățile de tratament, ci și rapiditatea implementării măsurilor terapeutice.

Dacă ar fi să ne referim la obiectivele tratamentului, emboliei pulmonare, desigur primul obiectiv (în cazurile severe) este salvarea vieții bolnavului.

Cel de al doilea este prevenirea extinderii trombozei (prin recidivarea emboliei în situ) care poate agrava obstrucția vasculară. Tratamentul anticoagulant este obligatoriu, iar tratamentul fibrinolitic este cel care asigură repermeabilizarea arterelor pulmonare și deși teoretic este de elecție, practic se indică doar la bolnavii care prezintă hipotensiune, șoc sau au risc intermediar înalt (vezi mai jos).

La aceeași categorie de bolnavi (hipo TA, șoc) se poate indica tratamentul intervențional cu reperfuzie pe cateter la nivelul arterei pulmonare și tot în cadrul tratamentului intervențional este inclus filtrul de vena cavă inferioară la cei cu recidive repetate de emboli din periferie.

Tratamentul chirurgical respectiv repermeabilizarea chirurgicală prin embolectomie se indică în cazuri excepționale.

Tratamentul anticoagulant reprezintă opțiunea terapeutică de bază la cei cu forme medii și cu risc intermediar jos sau cu risc scăzut, iar tratamentul medical simptomatic și suportiv care constă din oxigenoterapie, bronhodilatatoare, vasodilatatoare mai rar repleție volemică sau simpaticomimetice se indică în funcție de simptomatologie.

Din cele mai sus expuse rezultă clar că bolnavul înainte de a fi tratat trebuie inclus într-o categorie de risc. Poate fi inclus ușor așa cum s-a aratat în baza prezenței sau absenței șocului și hipotensiunii, dar stratificarea riscului este necesară și la bolnavii care nu prezintă aceste manifestări. La aceștia indicele de severitate a TEP se calculează după scorul PESI sau scorul PESI modificat care expus în tabel 35.4. Arată dacă bolnavii vor avea o mortalitate extrem de mică în jur de 1%, în caz de scor PESI 0 puncte, sau o mortalitate de 9% atunci PESI ≥ 1.

Ghidurile europene recomandă stratificarea riscului și în funcție de alte elemente reprezentate de funcția ventriculară dreaptă, si/sau probele biologice bolnavii, fiind incluși într-o categorie de risc scăzut sau risc intermediar. Ulterior se includ în două subdiviziuni: risc intermediar crescut și risc intermediar scăzut, fapt important pentru alegerea terapiei antitrombotice (fig. 35.4).

Deoarece uneori mijloacele sofisticate de diagnostic sau chiar examenele ecografice de calitate nu sunt posibile în faza acută, noi am propus o strategie terapeutică în funcție doar de prezența sau absența riscului înalt (high-risk) strategie simplă care poate fi aplicată la orice nivel chiar în absența unor posibilități de diagnostic acurat (fig. 35.5).

Așa cum s-a arătat **tratamentul antitrombotic** este tratamentul esențial al emboliei pulmonare, el fiind reprezentat de anticoagulante, care se indică la toți bolnavii, și fibrinolitice care se indică la bolnavii „high-risk" sau la cei non high-risk la care tratamentul anticoagulant este ineficient în influențarea favorabilă a bolii.

Clasic tratamentul anticoagulant în faza acută era reprezentat de heparine (îndeosebi heparine cu greutate moleculară joasă) și ulterior de antivitamine K. La ora actuală cu excepția bolnavilor care primesc trombolitice, se recomandă de la început cu aceeași eficiență NOAC-urile atât pentru tratamentul inițial, cât și pentru tratamentul de durată.

Tabel 35.4. Indicele de severitate al embolismului pulmonar (PESI) [după 7 cu permisiunea ed. Clusium]

Parametru		PESI – versiunea originală[214]	PESIs – versiunea simplificată[218]
Vârstă		vărsta în ani	1 punct (dacă > 80 ani)
Sex masculin		+ 10 puncte	–
Cancer		+ 30 puncte	1 punct
Insuficiență cardiacă cronică		+ 10 puncte	1 punct
Afecțiune pulmonară cronică		+ 10 puncte	
Frecvența cardiacă ≥ 110 bpm		+ 20 puncte	1 punct
Tensiunea arterială sistolică < 100 mmHg		+ 30 puncte	1 punct
Frecvența respirațiilor > 30 rpm		+ 20 puncte	–
Temperatura < 36°C		+ 20 puncte	–
Status mental alterat		+ 60 puncte	–
Saturația oxihemoglobinei arteriale < 90%		+ 20 puncte	1 punct
Stratificarea riscului[a]			
	Clasa I:	≤ 65 puncte – risc foarte redus de mortalitate la 30 zile (1-1,6%)	0 puncte – risc de mortalitate la 30 zile 1,0% (95% CI 0,0%-2,1%)
	Clasa II:	66-85 puncte – risc redus de mortalitate (1,7-3,5%)	
	Clasa III:	86-105 puncte – risc moderat de mortalitate (3,2-7,1%)	≥ 1 punct – risc de mortalitate la 30 zile 10,9% (95% CI 8,5%-13,2%)
	Clasa IV:	106-125 puncte – risc înalt de mortalitate (4,0-11,4%)	
	Clasa V:	peste 125 puncte – risc foarte înalt de mortalitate (10,0-24,5%)	

bpm – bătăi pe minut; PESI – pulmonary embolism severity index (indicele de severitate al emboliei pulmonare)
[a] bazat pe suma punctelor

În faza acută se pot utiliza și heparinele nefracționate, dar recomandarea acestora este rară deoarece trebuie făcute determinări seriate ale APTT-ului și în funcție de aceasta ajustate dozele de heparină nefracționată.

Când utilizăm heparinele cu greutate moleculară joasă oricare dintre acestea pot fi recomandate, dar în țara noastră domină enoxaparina în doză de 1 mg / kg de două ori pe zi administrată subcutanat. O alternativă este fondaparinux-ul (antagonist de factor X a injectabil), 5 mg / zi pentru cei cu greutate corporală sub 50 de kg, sau 7,5 mg pentru cei cu greutate corporală între 50-100 kg, 10 mg pentru cei cu greutate corporală peste această valoare).

Dintre NOAC-uri oricare pot fi recomandate.

Apixaban-ul se utilizează în doză de 2 x 10 mg/ zi șapte zile după care se trece la o doză de întreținere de 2 x 5 mg/ zi. Rivaroxabanul se utilizează trei săptămâni 2 x 15 mg/zi, urmat de 20 mg o dată pe zi în continuare.

Dacă utilizăm heparine cu greutate moleculară joasă după prima săptămână se poate face switch-ul la apixaban, rivaroxaban în doze de întreținere, dar și la dabigatran 150 mg de două ori pe zi sau edoxaban 60 mg/zi.

De asemenea, se poate trece la antivitaminele K (la noi trombostopul) care se suprapun în ultimele trei zile de tratament cu heparină cu greutate moleculară joasă, ulterior administrându-se în așa fel încât INR-ul să se mențină între doi și trei.

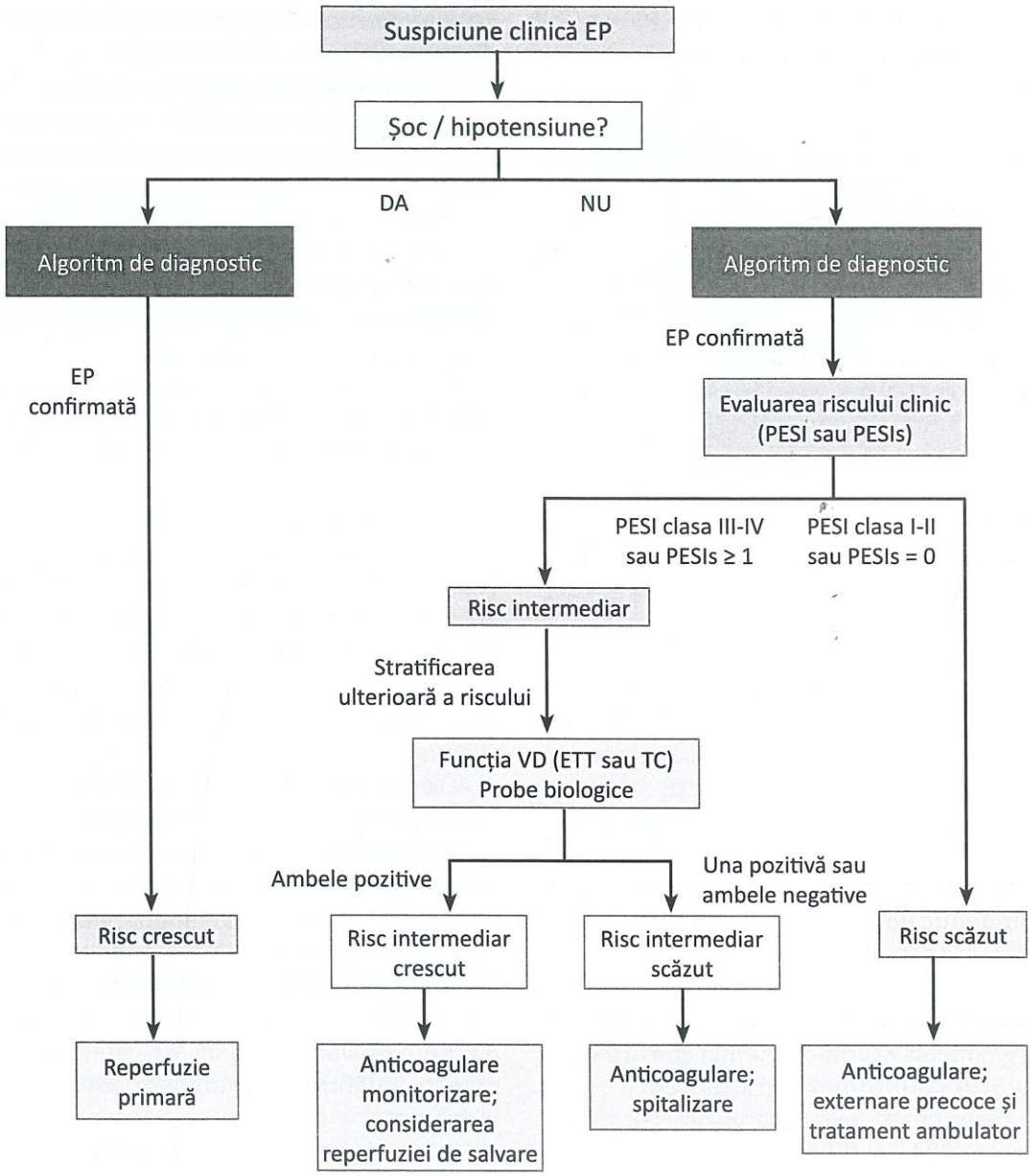


Fig.35.4. Algoritm de tratament în TEP acută în funcție de risc [după 7 cu permisiunea ed. Clusium]

Tratamentul trombolitic poate fi efectuat cu streptokinaza (la ora actuală mai puțin utilizată, dar eficientă) cu rtPA sau cu reteplază sau cu tenecteplază (care însă nu sunt trecute în ghiduri) rtPA-ul se administrează în perfuzie 100 mg în două ore sau 0,6 mg pe kilogram timp de 15 minute (cu atingerea unei doze maxime de 50 mg); în acest caz heparina nu se întrerupe. Se poate administra și streptokinaza în perfuzie 250 000 de unități timp de 30 de minute urmată de 100 000 de unități pe oră timp de 12-24 de ore, în acest caz heparina se întrerupe pe durata administrării tromboliticului.

Urokinaza nu este disponibilă în țara noastră, dar reteplaza și tenecteplaza deși nu sunt recomandate

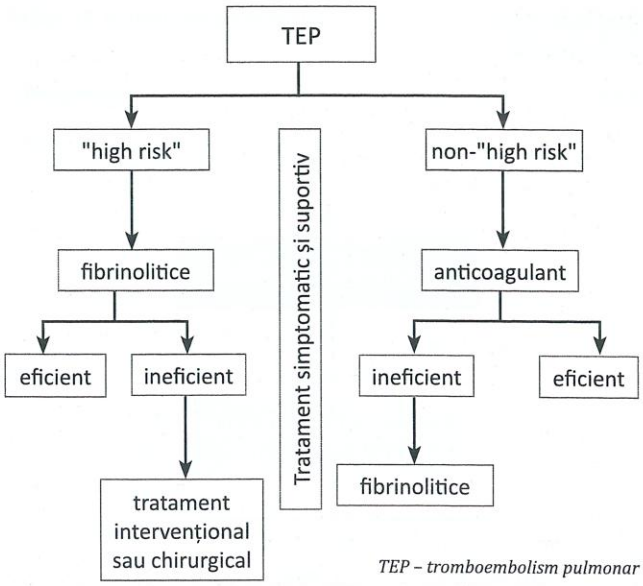


Fig.35.5. Strategii terapeutice în TEP [după 7 cu permisiunea ed. Clusium]

de ghiduri reprezintă o modalitate facilă de tromboliză deoarece reteplaza se administrează iv. două boluri a câte 10 unități la 30 de minute, iar tenecteplaza ca un bol unic de 10 000 de unități.

Când tabloul clinic este sever și când există posibilități se poate recurge la cateterizarea inimii drepte și arterei pulmonare și se poate efectua reperfuzie cu trombolitic pe cateter, care este o problemă de specialitate și depășește cadrul limitat al cursului de față.

De asemenea, la cazurile cu șoc cardiogen se poate recurge uneori la embolectomia chirurgicală.

Tratamentul simptomatic și suportiv

Este reprezentat de oxigenoterapie 4-8 litri / minut, la nevoie CPAP și BiPAP.

În funcție de simptomatologie vom administra în caz de hipotensiune, sau șoc cardiogen Dobutamină, Dopamină sau Noradrenalină. Pentru reducerea HTP se poate recurge la vasodilatatoare și în primul rând la nitrații, (nitroglicerina i.v.). Pot scădea tensiunea arterială sistemică.

Dacă este prezent astmul bronșic asociat, se administrează bronhodilatatoare, dar de regulă se evită spray-ul cu simpaticomimetice și se preferă cele cu corticoizi sau anticolinergice deoarece simpaticomimetice pot determina tahicardie și creșterea consumului miocardic de oxigen.

Când valorile tensionale sunt scăzute fără semne de șoc cardiogen se poate încerca repletie volemică până la 500 ml pentru a crește debitul ventriculului drept în caz de disfuncție a acestuia și iminență de cord pulmonar acut.

Desigur se pot administra anxiolitice, bolnavul este anxios având în vedere gravitatea simptomatologiei și de multe ori cunoștințele pe care le are despre riscul acestei afecțiuni.

În condițiile unui tratament corect la bolnavii fără high-risk mortalitatea este redusă și așa cum am arătat ea poate fi apreciată prin scorul PESI. La cei cu high-risk evoluția depinde în continuare de două lucruri. Primul dintre ele este succesul terapiei de reperfuzie medicamentoasă sau intervențională (mai rar chirurgicală). Cel de-al doilea este reprezentat de recidivele care pot apărea și în acest sens la bolnavii care prezintă embolie în repetiție trebuie să se încerce implantarea intervențională de filtre pe vena cavă, deși acestea au nenumărate dezavantaje și complicații.

Tratamentul după faza acută

Tratamentul după faza acută are ca scop tratarea simptomelor bolnavului, a hipertensiunii pulmonare restante (atunci când aceasta există) și prevenirea viitoarelor tromboze și embolii pulmonare.

În embolia provocată, 3 luni este durata minimă necesară pentru tratamentul anticoagulant care să prevină recidivele de tromboză venoasă și embolie pulmonară. Dacă cauza nu este cunoscută sau cauza nu este înlăturată tratamentul trebuie să fie mai îndelungat.

Atunci când cauza nu este cunoscută, durata va fi de cel puțin de 6 luni, iar dacă cauza nu este înlăturată tratamentul este nedefinit. Tratamentul în primele 3-6 luni se face cu dozele de întreținere pentru anticoagulantele care au fost expuse, (antivitamine K, NOAC-uri) pentru ca după 6 luni atunci când riscul de embolie nu este mare, să se poată reduce dozele la 10 mg/zi pentru Rivaroxaban, și 2 x 2,5 mg/zi pentru Apixaban.

O problemă deosebită o reprezintă bolnavii oncologici deoarece până de curând lor li se recomanda

ca tratament profilactic heparină de greutate moleculară mică greu de administrat și cu aderență la tratament scăzută. Actualmente sunt incluse în ghiduri Rivaroxabanul, Edoxabanul și Apixabanul ca medicație posibilă pentru tratamentul atât al emboliei în faza acută cât și al profilaxiei recidivelor trombembolismului venos.

Bolnavii cu hipertensiune pulmonară restantă au risc crescut de a evolua spre cord pulmonar cronic de tip vascular. La aceștia tratamentul anticoagulant se va extinde pe o perioadă mai mare și se va administra medicație de scădere a presiunii în artera pulmonară anticalcice, inhibitori de enzimă de conversie, inhibitori de fosfodiesterază 5, sau de antagoniștii de endotelină – Bosentan, Macitentan, Tezosentan. Din păcate costul ultimelor medicamente (bune pe termen lung) nu împiedică întotdeauna evoluția spre cord pulmonar cronic. Trebuie totuși încercate ori de câte ori este posibil. Și în țara noastră există un program național pentru bolnavii cu hipertensiune pulmonară severă.

Atunci când apare cordul pulmonar acut după 2-3 zile de evoluție, se va recurge la tratamentul pe de o parte al hipertensiunii pulmonare (vezi mai sus), iar pe de altă parte la administrarea de diuretice. Administrarea de diuretice se va face în doze fracționate cu prudență având în vedere debitul scăzut al ventricolului drept și că reducerea volumului intravascular și a întoarcerii venoase poate uneori să ducă la scăderea debitului cardiac și la apariția sindromului de debit cardiac scăzut.

În concluzie, putem afirma că trombembolismul venos este frecvent, că pentru a-l depista, a-l suspiciona și al diagnostica trebuie să ne gândim la posibilitatea apariției acestuia. În acest caz intervenția terapeutică precoce în formele ușoare moderate, dar uneori și în formele severe poate salva nu numai viața bolnavului, ci poate preveni pe termen lung recidivele ulterioare, instalarea hipertensiunii pulmonare cronice și cordului pulmonar cronic.

BIBLIOGRAFIE

1. Ghidul european de diagnostic și tratament al emboliei pulmonare acute (versiunea 2014). Romanian Journal of Cardiology 2015; 25:75-133

2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al, ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal, Volume 41, Issue 4, 21 January 2020, Pages 543–603, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405

3. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014; 35(43):3033-3069

4. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al, 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS), European Heart Journal, Volume 35, Issue 43, 14 November 2014, Pages 3033–3080, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283

5. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2011; 22 Suppl 6:vi85-92. doi: 10.1093/ annonc/mdr392

6. Wattanakit K, Lutsey PL, Bell EJ, Gornik H, Cushman M, Heckbert SR, Rosamond WD, Folsom AR. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. Thromb Haemost. 2012; 108(3):508-515

7. Zdrenghea D, Pop D. Urgențe cardiovasculare în camera de gardă. Ed. a 2-a. Ed. Clusium. 2019

36

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ

Gabriel Gușetu

Definiție

Hipertensiunea pulmonară este un sindrom caracterizat prin creșterea presiunii arteriale pulmonare (PAP) medii > 25 mm Hg în repaus, determinată prin cateterism cardiac drept [1]. Există o „zonă gri" (PAPm=21-25 mmHg), pentru care opiniile sunt încă divergente și a cărei prezentare depășește cadrul acestui capitol [2].

Epidemiologie

Prevalența HTP este variabilă și se situează între 15 și 97 de cazuri/1 000 000. Hipertensiunea pulmonara din grupul 2 (vezi mai jos) reprezintă segementul dominant și se pare că diferențele de prevalența raportată în diferite registre provin din luarea în considerare sau nu, a pacienților din această categorie. Raportul femei:bărbați se situează în general între 1.8 și 3.5. Nu există relație între HTP și rasă.

Noțiuni de patogeneză și patogenie

Patogeneza HTP este complexă, implicând căi umorale și celulare. Rezistența vasculară pulmonară crește prin: vasoconstricție, remodelarea pereților vasculari (cu obstrucție), inflamație și tromboză.

Vasoconstricția pulmonară se produce precoce prin disfuncție endotelială (cu scăderea sintezei de agenți vasodilatatori – NO, prostaciclină – și supraexpresia unor vasoconstrictori – tromboxan A2, endotelina-1). Mulți din aceștia produc și remodelare vasculară. Procesul de remodelare vasculară implică toate straturile peretelui vascular și se caracterizează prin proliferare și obstrucție (fibroblaști, celule endoteliale și celule musculare netede).

Principalele modificări morfopatologice în teritoriul arterial pulmonar sunt reprezentate de hipertrofia mediei, îngroșarea intimală, îngroșarea adventicială și leziunile complexe.

Clasificare

Clasificare HTP se realizează după criterii - clinice, funcționale, hemodinamice – fiecare cu importanță pentru managementul acestor pacienți [4].

Clasificarea clinică ține cont de condițiile (afecțiunile) clinice asociate cu HTP. Cea mai recentă versiune a clasificării a fost stabilită în cadrul celui de-al 4-lea Simpozion Mondial asupra HTP (2008, Dana Point, California) și este prezentată în tabelul 36.1.

Clasificarea hemodinamică. Are utilitate practică pentru încadrarea clinică și pentru elaborarea strategiilor de tratament. Ia în considerare combinații diferite ale presiunii arteriale pulmonare medii (PAPm) presiunii arteriale pulmonare blocate

Tabel 36.1. Clasificarea clinică a HTP (după [1] modificat)

1. HTP arterială
1.1 HTP idiopatică
1.2 HTP ereditară
1.2.1. Mutația $BMPR_2$
1.2.2. Alte mutații
1.3 HTP indusă de toxice și medicamente
1.4 HTP asociată cu:
1.4.1. Colagenoze
1.4.2. Infecția HIV
1.4.3. Hipertensiunea portală
1.4.4. Cardiopatii congenitale (cu șunt sistemico-pulmonar)
1.4.5. Schistosomiază
1'. Boala venoocluzivă pulmonară și/sau haemangiomatoza pulmonară capilară
1". HTP persistentă a nou-născutului
2. HTP secundară bolilor cordului stâng
2.1. Disfuncție sistolică VS
2.2. Disfucție diastolică VS
2.3. Valvulopatii
2.4. Afecțiuni congenitale ale cordului stâng (cardiomiopatii sau obstrucție la nivelul VS)
2.5 Stenoza de vene pulmonare: congenitală sau dobândită
3. HTP secundară bolilor respiratorii cronice sau hipoxemiei cronice
3.1. BPCO
3.2. Pneumopatii interstițiale
3.3. Alte boli respiratorii asociate cu disfuncție venilatorie mixtă (obstructivă și restrictivă)
3.4. Disfuncție ventilatorie în somn
3.5. Afecțiuni asociate cu hipoventilație alveolară
3.6. Expunere la altitudine
3.7 Anomalii de dezvoltare (hernia diafragmatică, displazia bronhopulmonară și displazia capilară alveolară, hipoplazia pulmonară, anomalii ale proteinelor surfactant)
4. HTP tromboembolică sau asociată altor obstrucții arteriale cronice (stenoze congenitale ale a.pulmonare, arterite pulmonare, tumori vasculare pulonare, hidatidoza pulmonară)
5. HTP cu mcanism incert sau nedefinit
5.1. Boli hematologice: anemii hemolitice, boli mieloproliferative
5.2. Boli de sistem: sarcoidoza, histiocytoza pulmonară, limfangioleiomiomatoza
5.3. Afecțiuni metabolice: glicogenoze, boala Gaucher, hipertiroidism
5.4 Alte afecțiuni: mediastinita fibrozantă, IRC în stadii avansate, obstrucție tumorală

(PCB), debitului cardiac (DC) și o serie de parametri derivați, în funcție de care se definesc (tabel 36.2).

În cadrul **clasificării hemodinamice**, dorim să precizam că HTP arterială (clasa 1) se definește drept condiția clinica asociată cu HTP precapilara (PAPm ≥ 25 mmHg, PCB ≤ 15 mmHg, DC normal sau scăzut), RVP >3 UW, în absența altor cauze de HTP precapilara: boli respiratorii (clasa 3), HTP tromboembolica (clasa 4), sau boli rare (clasa 5).

Din punctul de vedere al severității hemodinamice, HTP se cuntifica drept HTP ușoară (PAPm=25-40 mmHg), HTP moderată (PAPm=41-55 mmHg) și HTP severă (PAPm> 55 mmHg).

Diagnosticul hipertensiunii pulmonare

Dacă luăm în considerare diversitatea condițiilor clinice cu care se asociază, atât tabloul clinic cât și planul de investigații paraclinice din hipertensiune pulmonară, se vor contura în funcție de afecțiunea primara care i-a cauzat apariția (boala respiratorie cronică, cardiopatie congenitală, valvulopatie a cordului stâng, boală de sistem etc). Pentru capitolul de față, însă, au importanța simptomele, semnele clince și explorările de laborator legate nemijlocit de prezenta hipertensiunii pulmonare, situația întâlnită în practică la pacienții cu HTP arterială primitivă (sau idiopatică) [5].

Dispneea este simptomul cel mai frecvent, apare precoce, survine inițial la efort și este progresivă în timp, până la dispnee de repaus. Intensitatea dispneei este discordantă față de examenul obiectiv pulmonar „sărac".

Fatigabilitatea și astenia musculară survin, de asemenea, precoce în evoluția bolii și sunt cauzate de hipoxia tisulară.

Durerea toracică de efort care simulează angina pectorală, apare mai tărziu în evoluția bolii; Mecanismele presupuse ar fi diminuarea relativă a perfuziei VD dilatat și hipertrofiat, dilatarea dureroasă a arterei pulmonare în timpul efortului, compresia extrinsecă a trunchiului comun al arterei coronare stângi de către artera pulmonară dilatată.

Sincopa de efort apare o data cu creșterea rezistenței vasculare pulmonare. VD nu are capacitatea de a se adapta la regimul presional crescut din circulația pulmonară, la nivelul căreia se creează un

Tabel 36.1. Clasificarea clinică a HTP (după [1] modificat)

Clasa hemodinamică	Caracteristici	Observații
Hipertensiune pulmonară (HTP)	PAPm ≥ 25 mmHg	
HTP pre-capilară	PAPm ≥ 25 mmHg PCB ≤ 15 mmHg DC normal sau scăzut	Fiziopatologic, inițial survine vasoconstricția arterială Corespunde claselor clinice 1,3,4,5
• HTP pre-capilară hiperkinetică	PAPm ≥ 25 mmHg PCB ≤ 15 mmHg DC crescut	Stadiul inițial al cardiopatiilor congenitale cu șunt stg-dreapta
HTP post-capilară	PAPm ≥ 25 mmHg PCB ≥ 15 mmHg DC normal sau scăzut	Fiziopatologic, inițial survine creșterea presiunii în circulația venoasă pulmonară („post-capilară") Corespunde clasei clinice 2
– HTP post-capilară izolată[1]	PAPm ≥ 25 mmHg PCB ≥ 15 mmHg GDP < 7 mmHg RVP ≤ 3 UW	Hipertensiunea venoasă izolată se transmite retrograd la nivelul circulatiei arteriale („HTP pasivă")
– HTP post-capilară mixtă[2] (pre- și post-capilară)	PAPm ≥ 25 mmHg PCB ≥ 15 mmHg GDP ≥ 7 mmHg RVP > 3UW	Vasoconstricția arterială pulmonară se suprapune hipertensiunii venoase inițiale („HTP reactivî" sau „mixtă")
• HTP post-capilară hiperkinetică	PAPm ≥ 25 mmHg PCB ≥ 15 mmHg DC crescut	Anemie, hipertiroidism

[1]În terminologia anterioară, „HTP pasivă" (pentru definirea ei se utilizează gradientul transpulmonar - GTP - în locul GDP); GTP ≤ 12 mmHg definește această subclasă
[2]În terminologia anterioară, „HTP reactivă"; GTP > 12 mmHg definește această subclasă
Abrevieri: HTP, hipertensiune pulmonară; PAPm, presiunea arterială pulmonară medie; PAPd, presiune arterială pulmonară diastolică; PCB, presiunea capilară blocată (măsurată prin cateter Swan-Ganz), PCBm, presiunea capilară blocată medie; GDP, gradientul diastolic pulmonar – PAPd-PCBm; GTP, gradientul transpulmonar – PAPm-PCBm; RVP, rezistența vasculară pulmonară; UW, unități Wood – unitatea de măsură pentru RVP

baraj ce limitează umplerea VS și, mai departe, scade debitul sanguin sistemic și perfuzia cerebrală.

Alte simptome întâlnite în HTP sunt hemoptizia, tusea seacă și moartea subită cardiacă.

Severitatea simptomelor contituie baza încadrării funcționale în clasele OMS/NYHA I-IV (vezi clasificarea funcțională a HTP).

Semnele clinice sunt inițial discrete (discordante comparativ cu intensitatea dispneii). În stadiile avansate apar semnele de insuficiența cardiacă dreaptă: edeme periferice, hepatomegalie, jugulare turgescente, cianoza.

Investigațiile paraclinice

Electrocardiograma. evidențiază suprasolicitarea de presiune a cordului drept: hipertrofia VD, dilatarea atriului drept, deviația axială dreaptă, BRD, subdenivelarea ST în derivațiile drepte; specificitatea și sensibilitatea limitată a acestor modificări nu permit utilizarea ECG că metodă de screening în HTP.

Ecocardiografia reprezintă o metodă de screening pentru HTP, fiind utilă pentru detectarea HTP, pentru gradarea severității HTP și evaluarea consecințelor asupra cordului (dilatare, hipertrofie, disfuncție sistolică VD, dilatarea AD și a trunchiului arterei pulmonare, mișcare paradoxală a SiV în caz de HTP severa). Măsurarea Doppler a velocității jetului de regurgitare tricuspidiana (Vmax) și a gradientului presional sistolic VD-AD permite estimarea severității HTP [6].

• Vmax < 2.8 m/sec (PAPs ≤ 36 mmHg): HTP improbabilă

• Vmax = 2.9-3.4 m/sec (PAPs = 37-50 mmHg): HTP posibilă

• Vmax > 3.4 m/sec (PAPs > 50 mmHg): HTP probabilă

Radiografia toracică poate evidenția dilatarea trunchiului și a ramurilor principale ale arterei pulmonare și diminuarea vascularizației periferice (oligohemie). Radiografia toracică este însă mai ales utila pentru diagnosticul diferențial al altor afecțiuni care evoluează cu simptome similare (bolile respiratorii cronice) și pentru încadrarea clasei clinice de HTP.

Probele funcționale ventilatorii și ***analiza gazelor sanguine.***

• Probele funcționale ventilatorii sunt obligatorii pentru confirmarea/excluderea HTP din boli pulmonare cronice (boli obstructive sau pneumopatii interstițiale).

• Gazometria arterială este, de asemenea, o explorare de rutină; ea evaluează severitatea insuficienței respiratorii sau identifică șunturile dreapta-stânga la pacienții cu cardiopatii congenitale.

• Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon (DLCO) se utilizează pentru identificarea HTP din boli de colagen (în care scăderea DLCO este cea mai frecventă anomalie funcțională).

Tomografia computerizată (CT) este indicată pentru identificarea clasei clinice de HTP. Examenul CT cu rezoluție înaltă (HRCT) permite evaluarea parenchimului pulmonar, facilitând diagnosticul de pneumopatie interstițială fibrozantă, boala veno-ocluzivă sau hemangiomatoză capilară pulmonară. Examenul CT spiral cu substanță de contrast (angio-CT) este util pentru diagnosticul HTP tromboembolice. Excluderea prin CT a afecțiunilor enumerate sau a altor boli respiratorii cronice constituie o etapă în susținerea diagnosticului de HTP idiopatică [8].

Scintigrafia de ventilație/perfuzie este importantă pentru diagnosticul sau excluderea HTP tromboembolice, cu o sensibilitate > 90% și specificitate > 95% pentru aceasta.

Tot pentru diagnosticul HTP tromboembolice se utilizează ***angiografia pulmonară***. Ea are acuratețe mai mare în evidențierea ocluziilor arteriale distale și pentru evaluarea șunturilor arteriovenoase intrapulmonare; este explorarea prin care sunt selectate cazurile care vor beneficia de trombendarterectomie.

Testarea capacității funcționale (de efort) a pacienților cu HTP se face prin test de mers 6 minute și prin test de efort cardiopulmonar.

• Testul de mers 6 minute este realizabil, practic în orice serviciu medical. El presupune măsurarea distantei parcusa de către pacient pe un teren plan, timp de 6 minute. În timpul testării pacientului îi este permis să se oprească ori de cate ori consideră necesar. Concomitent cu distanța sunt ervaluate dispneea de efort (conform scalei Borg a dispneii) și saturați în oxigen. Valoarea distanței parcursă se corelează cu clasa funcțională NYHA și constituie un predictor pentru supraviețuire.

• Testul de efort cardiopulmonar este o metodă laborioasă, care necesita echipamente complexe și personal instruit; este posibila măsurarea parametrilor ventilatori și schimburilor gazoase pulmonare în timp real, pe toată durata testării și în perioada de revenire, după încetarea testului. Masuarea schimburilor gazoase permite calcularea precisa a consumului de oxigen în fiecare moment al efortului. VO_2Max (sau Peak VO_2 – consumului de oxigen la momentul maxim intensității efortului) este un factor important de prognostic. Alături de acesta, combinația dintre alti parametri ventilatori, metabolici și hemodinamici contribuie la evaluarea statusului funcțional al pacienților și la nuanțarea intervențiilor terapeutice (farmacologice și non-farmacologice) [8].

Cateterismul cardiac drept se realizează în trei scopuri: confirmarea diagnosticului, caracterizarea hemodinamică (vezi clasificarea hemodinamică) și testarea vasoreactivității circulației pulmonare (la agenți vasodilatatori) pentru instituirea terapiei specifice. În legătură cu aceasta, se mai utilizează uneori pentru evaluarea eficienței unor strategii terapeutice. Parametrii măsurați în timpul cateterismului sunt: presiunea din AD și VD, presiunea din artera pulmonară (sistolică, diastolică, medie), presiunea din capilarul pulmonar (presiunea capilara blocată – PCB) asimilată presiunii telediastolice a ventriculului stâng, debitul cardiac, rezistența vasculară pulmonară și sistemică, saturația în oxigen în diferite segmente ale sistemului circulator [5].

Biopsia pulmonară, deşi ar avea un aport substanţial în diagnosticul diferenţial al HTPI, este evitata din cauza riscului semnificativ pentru complicaţii, atât tehnica transparietală (prin toracoscopie) cât şi cea endobronşică.

Testele de laborator, deşi nu există determinări sanguine definitorii pentru diagnosticul HTP, unele sunt modificate în cadrul bolii de fond (trombofilii, colagenoze), în cadrul insuficienţei cardiace drepte (HT-proBNP, Tn, probe funcţionale hepatice) sau al insuficientei respiratorii (poliglbulia). Acidul uric creste în cadrul alerarii metabolismului oxidativ al ţesuturilor periferice.

Algoritmul de diagnostic al HTP presupune: suspiciunea clinică, confirmarea diagnosticului, încadrarea într-o clasă clinică de HTP, evaluarea capacităţii funcţionale şi a severităţii hemodinamice.

Factori de prognostic în hipertensiunea pulmonară (idiopatică)

Prognosticul hipertensiunii pulmonare este variabil de la o clasă clinică la alta, dependent de posibilităţile de tratament ale bolii de fond (boală respiratorie, cardiopatie congenitală, valvulopatie sau cardiomiopatie stangă etc). În HTP idiopatică, speranţa de viaţă este estimată la 3 ani de la momentul diagnosticului şi la 6 luni de la instalarea semnelor clinice de insuficienţa cardica dreaptă. Prognosticul s-a ameliorat mult, însă, odată cu apariţia metodelor terapeutice moderne (vasodilatatori specifici). O serie de parametri (evaluaţi înainte şi după instituirea terapiilor specifice) care şi-au dovedit utilitatea în estimarea prognosticului [8]:

- Date clinice: clasa funcţională NYHA, prezenţa semnelor de insuficienţă cardica dreaptă, vârstele extreme (< 14 ani şi > 65 ani), sincopa sau hemoptizia.
- Capacitatea funcţională: distanţa parcursă la testul de mers 6 minute, saturaţia în oxigen în timpul testului de mers, consumul maxim de oxigen (VO_2Max) la testul de efort cardiopulmonar.
- Parametrii hemodinamici: presiunea AD, PAPm, debitul cardiac, scăderea rezistenţelor vasculare pulmonare după instituirea tratamentului specific
- Parametrii de laborator: acidul uric, NT-proBNP, troponina, endotelina-1 plasmatică

Tratamentul hipertensiunii pulmonare

Tratamentul hipertensiunii pulmonare constă în mijloace medicamentoase, intervenţionale şi chirurgicale. Toate acestea au înregistrat progrese considerabile şi au condus la ameliorarea capacităţii funcţionale şi îmbunătăţirea prognosticului în HTP.

Măsurile generale:

- Activitatea fizică este permisă, contribuind la ameliorarea prognosticului. Sunt încurajate exerciţii de tip mers pe jos, mersul cu bicileta sau înotul. Trebuie evitat efortul fizic de tip izometric şi intensitatea efortului trebuie să fie limitata de simptome precum dispneea sau durerea toracică.
- Dieta hiposodata pentru bonavii cu semne clince de insuficienţa cardiacă dreaptă.

Tratamentul suportiv:

- Oxigenoterapia:
  - la pO_2 < 65 mmHg în repaus (sau O_2Sat nocturnă < 85%) la pacienţii cu HTP idiopatică
  - la pO_2 < 60 mmHg în repaus la pacienţii cu IC dreaptă
- Diureticele sunt recomandate la pacienţii cu IC dreaptă; antialdosteronicele se asociază cu diureticele de ansa în doze dictate de evoluţia simptomelor şi a sindromului de retenţie hidrică; impun monitorizarea electroliţilor serici.
- Digitala are efecte certe în cursul episoadelor de decompensare cardiaca dreapta. Administrarea a la long este discutabilă, din perspectiva efectelor adverse proartmice care pot fi precipitate de hipoxemie şi diselectrolitemiile secundare tratamentului cu diuretice. Pe termen lung sunt de preferat la pacienţii cu tahiaritmii supraventriculae, pentru controlul frecvenţei cardiace.
- Anticoagulantele orale, administrate în unele forme de HTP idiopatică, s-au dovedit a creşte supravieţuirea, fapt explicat prin diminuarea riscului de apariţie a unor microtromboze la aceşti pacienţi.

Blocantele canalelor de calciu sunt recomandate la pacienţii cu răspuns pozitiv la testarea vasoreactivităţii pulmonare. Prin acesste teste, de vasodilataţie pulmonară, se urmăreşte aprecierea componentei dinamice şi a gradului de reversibilitate a vasoconstricţiei pulmonare, în timpul administrării de sub-

stanțe vasodilatatoare cu acțiune de scurtă durată. Se folosesc oxidul nitric și adenozină intravenos sau oxid nitric inhalator. Criteriile de pozitivitate sunt scăderea PAPm cu >10 mmHg (și o valoare absolută < 40 mmHg) sau scăderea RVP cu peste 33% (la o valoare absolută < 6 U Wood). Tratamentul cu blocante ale canalelor de calciu fără testarea vasoreactivității acute sau la pacienții cu răspuns negativ este contraindicat datorită efecte adverse potențial severe (dezechilibrul dintre vasodilatația sistemică și pulmonară poate cauza scăderea debitului cardic). Blocantele canalelor de calciu au eficiență maximă la pacienții cu HTP idiopatică, ereditară și HTP indusă de medicamente și mai puțin la cei cu boli de colagen sau HTP porto-pulmonară. Răspunsul clinic și hemodinamic pe termen lung al blocantelor canalelor de calciu se evaluează după 3-4 luni de tratament. Se utilizează, în doze progresiv crescătoare, Nifedipina (de la 2x30 mg/zi pentru forma retard până la 240 mg/zi), Amlodipina (doza maxima 2x10 mg/zi) sau, în cazul pacienților cu frecventa cardica crescuta, pentru efectul bradicardizant asociat celui vasodilatator, Diltiazem (240-720 mg/zi) [1].

Preparatele cu acțiune vasodilatatoare specifică aparțin unor clase distincte, definite prin verigile fiziopatologice pe care le țintesc: analogii de prostaciclină, antagoniștii receptorului endotelinei, inhibitorii de fosfodiesteraza-5 și activatorii de guanilat ciclaza; date fiind nivelurile diferite la care pot acționa, ele pot fi administrate singure sau în combinație (dublă sau triplă) [9].

Analogii prostaciclinei. Prostaciclina (PGI2) este eliberată din celulele endoteliale și produce relaxarea mușchiului neted vascular, inhibă agregarea plachetară, prolifererea fibroblaștilor și a celulelor musculare netede vasculare. Reprezentanții clasei (epoprostenol, iloprost, treprostinil, beraprost) au proprietăți farmacocinetice diferite (se pot administra inhalator, intravenos sau subcutanat) și utilizarea lor este recomandata în general, în calsa funcțională WHO - III. Stabilitatea cea mai mare o au Beraprost (care se administrează oral) și iloprost (pentru care există o formă de administrare inhalatorie). Printre efectele adverse se numără tusea, flushing-ul, durerea maxilară, cefaleea.

Selexipagul este un agonist al receptorului IP al prostaciclinei. Are efecte similare cu ale analogilor de prostaciclină, dar are structură chimică și farmacocinetică diferită. Se utilizează singur sau în combinație cu antagoniștii receptorului endotelinei / cu inhibitorii de fisfodiesteraza-5.

Antagoniștii receptorului endotelinei-1. Endotelina-1 este un mediator vasoconstrictor și un agent mitogen ale cărui niveluri plasmatice cresc la pacienții cu hipertensiune pulmonară; Endotelina-1 își exercită efectul prin intermediul unui receptor cu doua izoforme (ET-A și ET-B) localizate pe fibra musculară netedă din peretele vascular și respoectiv pe celulele endoteliale . Unii dintre reprezentanți blochează selectiv ET-A (Ambrisentan, Sitaxentan), alții sunt blocanti ai ambelor izoforme (Bosentan , Macicentan). Antagoniștii receptorului endotelinei-1 sunt recomandați la pacienții cu HTP arterială (grupul 1) aflați în clasa funcțională II sau III WHO. Dintre efectele adverse posibile amintim cefalea, roșeață (flushing-ul), edemele periferice și scăderea ușoară a hemoglobinei. La bărbați există riscul atrofiei și testiculare și al infertilității masculine.

Inhibitorii de fosfodiesteraza 5 și activatorii de guanilat cicalza. Își exercita efectul vasodilatator prin calea NO/cGMP. Inhibitorii de fosfodiesteraza-5 sunt reprezentați de sildenafil, tadalafil și vardenafil. Sildenafil și tadalafil au selectivitate pentru circulația pulmonară și se administrează pe cale orala. Riociguat este un activator de guanilat ciclaza care creste nivelurile cGMP. Se administrează pe cale orala; alaturi de vasodilatație are efecte antiproliferative și prin aceasta încetinește remodelarea vasculara pulmonara. Cel mai serios efect advers este sincopa, risc ce crește considerabil dacă se admninisreaza în combinație cu inhibitoriii de fosfodiesteraza; din acest motiv asocierea este contraindicată.

Terapia combinată presupune administrarea simultană a mai mult de o clasă de medicamente specifice (mai sus prezentate) fie prin inițierea simultană a tratamentului cu două sau trei medicamente, fie prin adăugarea unui al doilea (sau al treilea) medicament dacă tratamentul instituit inițial nu este eficient [10]. Momentul instituirii terapiei combinate, alegerea combinațiilor optime încă nu

sunt definitiv statuate, însă datele din trialurile randomizate converg spre îmbunătățirea funcțională (creșterea distantei la testul de mers) și spre încetinirea deteriorării clinice; se vehiculează tot mai mult conceptul de „terapie ajustată prin obiective", care constă în asocierea progresivă a celui de al doile și al treilea preparat până la atingerea obiectivului fnctional (clasa WHO I sau ÎI) sau hemodinamic (indexul cardiac de repaus).

În sistemul nostru sanitar alegerea terapiei combinate este limitată de costurile acesteia.

Tratamentul intervențional în hipertensiunea pulmonară arterială

Indicațiile de septostomie atrială cu balon includ pacienții cu clasă funcțională IV OMS, cu sincope repetate insuficiență cardiacă dreaptă refractară la terapia medicamentoasă maximală, că intervenție „de trecere" până la transplantul cord-pulmon. Septostomia constă în realizarea unei comunicări interatriale la nivelul septului membranos, cu ajutorul unui balon poziționat la acest nivel prin puncție trans-septala. Procedura se bazează pe datele provenite de la pacienții cu sindrom Eisenmenger și formen ovale patent care au o evoluție clinică mai bună și o supraviețuire mai îndelungată decât cei fară foramen ovale patent. ,

Șuntul dreapta-stânga în HTP severă, ameliorează cel condițiile hemodinamice (creste debitul sistemic cu prețul desaturarii sângelui arterial) și scade presarcina VD, cu reducerea stresului parietal și a ischemiei miocardice. Hipoxemia sistemica este ulterior parțial compensată prin poliglobulie. Procedura este contraindicată la pacienți cu presiunea atrială dreaptă > 20 mmHg sau saturația oxigenului în repaus < 80% în aerul ambiant [5].

Tratamentul chirurgical în hipertensiunea pulmonară arterială

Tratamentul chirurgical implică transplantul unui plămân, alambilor și transplantul cord-plămân. Alegerea procedurii se face după disponibilitatea organelor de transplantat, caractristicile bolii de fond (în special în cardiopatiile congenitale) și respectiv disponibilitatea centrului chirurgical.

Indicațiile transplantului pulmonar sunt reprezentate de pacienții cu HTP arterială, factori de prognostic nefavorabil și lipsa răspunsului la terapia medicală maximală (menținerea în clasa funcțională NYHA IV).

După transplant recuperarea funcției VD este variabilă; deși postsarcina se ameliorează, disfuncția sistolica a VD persistă și poate conduce la instabilitate hemodinamică.

Complicațiile pe termen lung ale transplantului pulmonar sunt bronșiolita obliteranta, infecțiile oportuniste și rejetul. Supraviețuirea la 5 ani post-transplant se situează la 45-50%.

Tipuri particulare de hipertensiune pulmonară

Bolile cardiace congenitale cu șunt stânga-dreapta

Creșterea fluxului arterial pulmonar secundar șuntului provoacă stress de forfecare, disfuncție endoteliala, vasoconstricție și proliferarea celulelor endoteliale. În funcție de magnitudinea șuntului, momentul diagnosticului poate fi precoce sau mai târziu iar prognosticul este în general mai bun decât al HTPI, condiționat de corecția chirurgicală. Aceasta este indicata doar înaintea stadiului de HTP fixa, stabilit prin cateterism cardiac (evalaurea reactivității vasculare pulmonare). Sindromul Eisenmenger este forma severă a acestui stadiu, când rezistența vasculară pulmonară determină creșterea presiunilor la nivelul cordului drept peste valoarea presiunilor sistemice, care conduce la inversarea șuntului (dreapta-stangă) și apariția cianozei. Asociat pacienții prezintă dispnee agravată de effort, fatigabilitate, sincopă, hemoptizii, uneori embolii paradoxale. Tratamentul este al insuficienței cardiace drepte, anticoagulante, emisii sanguine la hematocrit peste 65%; asocierea de vasodilatatori pulmonari specifici are efecte favorabile asupra parametrilor hemodinamici și al capacității de efort [5].

HTP asociată cu hipertensiune portală

Apare în hepatopatiile cronice sub două forme: hipertensiunea protopulmonara și sindromul hepato-pulmonar. În hipertensiunea porto-pulmonară există creșterea PAP și a RVP, similar HTPI. Că mecanism este propus pasajul toxinelor din teritoriul splanhic în circulația venoasă sistemica și arterială

pulmonară, cu efect detrimenal asupra endoteliului. În sindromul hepato-pulmonar, secundar șunturilor intrapulmoare, există o HTP hiperdinamică, ne-asociată cu creșterea RVP. Hipoxemia este secundară acestor șunturi intrapulmonare. Prognosticul pcientilor depinde de severitatea bolii hepatice, însă apariția HTP este considerat un marker evolutiv nefavorabil [1].

Colagenozele

Bolile de țesut conjunctiv sunt a doua cauză de HTP arterială, după HTP idiopatică. Sclerodermia, lupusul eritematos sistemic, boala mixta de țesut conjunctiv și poliartrita reumatoida sunt principalele afecțiuni reumatologice asociate cu HTP. Aceasta poate fi izolată sau asociată cu fibroza pulmonară. În HTP izolata (care are un prognostic mai bun), probele funcționale ventilatorii sunt normale (doar DLCO este redusă), în vreme ce în HTP asociată cu fibroza pulmonară volumele pulmonare, determinate prin spirometrie, sunt reduse. Tratamentul este asemănător cu tratamentul HTPI, la care se asociază terapia colagenozei [11].

Infecția HIV

Deoarece nu s-au identificat diferențe histologice față de HTPI, se presupune un mecanism patogenic indirect pentru apariția HTP la bolnavii infectați cu HIV. Se încriminează efectul pro-proliferativ asupra endoteliului și al tunicii musculare, al endotelinei-1 și al unor citokine precum TNF-alafa, secretate la nivel monocitar că răspuns la fragmente antigenice din învelișul viral. A fost descrisă și o susceptibilitate genetică, (cum ar fi mutația BMRP2) ce explică apariția HTP doar la unii dintre bolnavii seropozitivi. Prezentarea clinică și tratamentul sunt smilare HTPI, cu mențiunea că uneori semnele clinice de HTP se validează înaintea altor semne de infecție HIV și că prezența HTP contituie un factor indepencdent de prognostic negativ (reduce supraviețuirea la jumătate, după unele studii) [1].

Bolile cordului stâng (tipul 2)

Creșterea presiunii în atriul stâng peste 15-20 mmHg determină creșterea PAP, însă cu menținerea unui gradient normal intre versatul arterial și venos pulmonar (HTP post-capilara reactivă). Creșterea în continuare a presiunii venoase pulmonare, peste 25 mmHg, induce vasoconstricție arterială pulmonară (ulterior și remodelare vasculară) și creșterea disproporționată a PAP și a RVP (HTP post-capilară reactiva). În stadii ulterioare apare IC dreaptă. Instalarea HTP în cardiopatiile stângi are semnificație prognostica nefavorabilă. Poate constitui, de asemenea contraindicație operatorie pentru protezările valvulare stângi sau pentru transplantul cardiac, în cardiomiopatii [5].

Bolile respiratorii cronice (tipul 3)

Apariția HTP în aceste afecțiuni se produce prin vasoconstricție reactivă la hipoxemie. La rândul ei, hipertensiunea pulmonară detemină, în evoluție, instalarea crodului pulmonar cronic.

HTP tromboembolică (tipul 4)

Constiutie una din formele frecvente de hipertensiune pulonara. Poate să apară în urma unor episoade (unice sau recurente de tromboembolism pulmonar) sau prin tromboză pulmonară în situ. În formele severe conduce la instalarea cordului pulmonar cronic. Tratamentul este similar cu cel al HTPI, asocierea de anticoagulante fiind obligatorie [5].

BIBLIOGRAFIE

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European Heart Journal. 2015;37(1):67-119

2. Thomas CA, Anderson RJ, Condon DF et al. Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension in the Modern Era: Insights from the 6th World Symposium. Pulm Ther 2020;6:9-22

3. Dorfmüller P. Pathology of Pulmonary Arterial Hypertension in Humbert M, Souza R, Simonneau G (eds): Pulmonary Vascular Disorders. Prog Respir Res. Basel, Karger, 2012;41:14-22

4. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;54(1 Suppl):S43-54

5. McLaughlin VV, Humbert M. Pulmonary Hypertension in Zipes DP, Libby P, Robert O (eds): Braunwald's Heart Disease E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Phyladephia, Elsevier 2019:1699-1719

6. Otto CM, Freeman RV, Gibbons Schwaegler R, Linefsky J. Echocardiography Review Guide: Companion to the Textbook of Clinical Echocardiography. Phyladephia, Elsevier 2019

7. Martine Remy-Jardin, Christopher J. Ryerson, Mark L. Schiebler, Ann N.C. Leung, James M. Wild, Marius M. Hoeper, Philip O. Alderson, Lawren-

ce R. Goodman, John Mayo, Linda B. Haramati, Yoshiharu Ohno, Patricia Thistlethwaite, Edwin J.R. van Beek, Shandra Lee Knight, David A. Lynch, Geoffrey D. Rubin, Marc Humbert. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. European Respiratory Journal 2021;57(1):1-23

8. Klinger JR, Frant RP. Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension. New York, Springer Science 2015

9. Mayeux, J.D., Pan, I.Z., Dechand, J. et al. Management of Pulmonary Arterial Hypertension. Curr Cardiovasc Risk Rep 2021;15:2-12

10. Sommer N, Ghofrani HA, Pak O, Bonnet S, Provencher S, Sitbon O, Rosenkranz S, Hoeper MM, Kiely DG. Current and future treatments of pulmonary arterial hypertension. Br J Pharmacol. 2021;178:6–30.

11. Saygin D, Domsic RT. Pulmonary Arterial Hypertension In Systemic Sclerosis: Challenges In Diagnosis, Screening And Treatment. Open Access Rheumatol. 2019;11:323-333

37

MALFORMAȚIILE ARTERIO-VENOASE PULMONARE (MAVP)

Horațiu Comșa, Dana Pop

Malformațiile arterio-venoase pulmonare (MAVP) sunt anomalii vasculare pulmonare rare, în care vasele dilatate anormal și cu perete subțiat realizează un șunt dreapta-stânga între artera și vena pulmonară. În general, acestea sunt considerate conexiuni fistuloase directe cu flux crescut și rezistență scăzută, între circulația arterială și venoasă pulmonară. MAVP permit sângelui venos sistemic să ocolească schimbul gazos de la nivelul patului alveolar pulmonar, rezultând un șunt anatomic dreapta-stânga. Consecințele fiziopatologice sunt hipoxemia și hiperventilația. Pot favoriza de asemenea embolii paradoxale ce duc la accidente vasculare cerebrale sau abcese cerebrale, acestea aparând mai frecvent la persoanele cu MAV nediagnosticate anterior. Hemoragia la nivelul malformației este rară, dar este principala cauză de deces matern în timpul sarcinii. Prima descriere a malformației arterio-venoase pulmonare a fost raportată de Churton în 1897.

Epidemiologie

Este o patologie rară, cu o incidență estimată de aproximativ 2-3 la 100 000 de persoane. Există o predilecție feminină recunoscută, cu un raport femei-bărbați cuprins între 1,5 și 1,8:1.

Tablou clinic

În ciuda faptului că majoritatea pacienților sunt asimptomatici, legătura între sistemul venos și cel arterial pulmonar poate duce la dispnee (din cauza șuntului dreapta-stânga), cianoză, hipocratism digital, precum și la evenimente embolice (embolii paradoxale). Au fost de asemenea descrise simptome nespecifice precum migrena, durerile toracice, hemoptizia sau chiar manifestări neurologice. Deși se presupune că defectele vasculare sunt prezente de la naștere, rareori se manifestă clinic până în viața adultă, când vasele au fost deja supuse supraîncărcării de presiune de-a lungul mai multor decenii. Din punct de vedere al examenului clinic, un suflu sau freamăt poate fi auscultat în dreptul leziunii (mai ales dacă este situată în periferie). Vârsta de prezentare este extrem de variabilă, de la nou-născuți la subiecți cu vârste înaintate. Cu toate acestea, cei mai mulți pacienți devin simptomatici în primele trei decenii de viață.

Anatomie patologică

În cazurile congenitale, se consideră că MAVP rezultă dintr-un defect de formare al capilarelor pulmonare terminale, ceea ce determină dilatarea

și formarea de saci vasculari cu pereți subțiri. Se asociază de cele mai multe ori cu teleangiectazia hemoragică ereditară, o boală genetică autosomal dominantă, cu expresie clinică variabilă. Au fost descrise însă și MAVP izolate. Fistulele pot fi multiple în aproximativ o treime din cazuri.

Clasificare

MAVP pot fi clasificate ca simple, complexe sau difuze:

- tipul simplu: cel mai comun, are o singură arteră segmentară care alimentează malformația; artera segmentară poate avea mai multe ramuri subsegmentare care alimentează malformația.
- tipul complex: are mai multe artere segmentare de alimentare (~ 20% din cazuri)
- tipul difuz: rar (~ 5% din leziuni); se caracterizează prin sute de malformații; unii pacienți pot avea o combinație de MAV simple și complexe ce alcătuiesc o leziune difuză.

Localizare

MAVP sunt adesea unilaterale. Deși pot afecta orice parte a plămânului, există o predilecție recunoscută către lobii inferiori (50-70%).

Asocieri cu diferite alte patologii

MAVP au fost descrise în asociere cu o serie de alte condiții cu ar fi:

- teleangiectazia hemoragică ereditară (THE) prezintă frecvent MAVP; se raportează că cel puțin 33% dintre cei cu o singură MAVP și cel puțin jumătate dintre cei cu mai multe MAVP asociază THE.

În plus, MAVP au fost raportate în:

- ciroza hepatică (ca parte a sindromului hepatopulmonar)
- schistosomiaza
- stenoza mitrală
- traumatisme toracice
- intervenție chirurgicală pe cord anterioară (de exemplu proceduri Glenn și Fontan pentru boli cardiace congenitale cianogene)
- actinomicoză: infecție pulmonară cu actinomicoză
- Sindromul Fanconi
- carcinom tiroidian metastatic
- tuberculoză (anevrism Rasmussen)

Explorări imagistice

O serie de examinări imagistice sunt disponibile pentru diagnosticul MAVP, inclusiv ecocardiografia cu substanța de contrast, scintigrafia pulmonară de perfuzie cu radionuclizi, tomografia computerizată (CT), imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) și standardul aur, angiografia pulmonară.

Radiografia pulmonară simplă

Vasul pulmonar dilatat poate fi evidențiat ca o masă de țesut moale nespecifică, adesea cu o orientare neobișnuită în comparație cu vasele adiacente. Mai mult de unul ridică posibilitatea diagnosticului de teleangiectazie hemoragică ereditară.

Ecocardiografia cu contrast

Este folosită din ce în ce mai frecvent în practica diagnostică a MAVP. Tranzitul circulator al microbulelor generate de contrastul injectat intravenos este detectat prin formarea de bule care ajung în inima stângă sau circulația sistemică. Microbulele de gaz se comportă diferit de particulele de albumină din circulația capilară pulmonară, deoarece gazul difuzează rapid în alveolă împotriva gradientului de concentrație, ducând la contracția microbulelor și apoi la colapsul acestora. Metoda este relativ ieftină, neinvazivă, furnizând un diagnostic rapid și precis în mâinile unor operatori cu experiență.

Tomografia computerizată

CT este adesea modalitatea imagistică de primă intenție pentru diagnosticul malformațiilor arterio-venoase pulmonare. Imaginea caracteristică a unui MAVP pe CT nativ este un nodul omogen, bine circumscris, necalcificat, cu diametrul de până la câțiva centimetri, sau prezența unei mase serpiginoase conectate cu vasele sanguine pulmonare [3]. Injectarea de substanță de contrast identifică artera de alimentare, porțiunea anevrismală și vena de drenare pe secvențele precoce.

Rezonanța magnetică

Angio-RMN tridimensională cu substanță de contrast este considerată tehnica RM de elecție pentru imagistica structurilor vasculare toracice [10]. Majoritatea leziunilor pulmonare au un timp de relaxare relativ lung și produc semnale de intensitate medie spre mare. Leziunile cu flux sanguin rapid nu produc semnal sau determină unul de intensitate scăzută.

Cateterismul cardiac și angiografia pulmonară

Sunt cele mai utile și concludente examinări, ele indicând locația exactă și anatomia MAVP; pot ghida embolizarea terapeutică. Presiunile arteriale pulmonare sunt fie normale, fie scăzute din cauza rezistenței vasculare pulmonare scăzute, mai ales atunci când fistulele sunt mari ori difuze. Vasele de alimentare vor fi vizualizate în timpul injectării substanței de contrast în artera pulmonară corespunzătoare. Se obține opacifierea rapidă a venelor pulmonare și a atriului stâng. Când fistulele sunt mici, acestea nu pot fi opacifiate decât dacă se efectuează o injectare selectivă în ramura arterei pulmonare care alimentează fistula.

Tratament și prognostic

Opțiunile terapeutice includ:

- oxigenoterapia în caz de hipoxemie
- flebotomia pentru policitemie severă
- vasodilatatoare de tipul Nifedipinei
- embolizarea trans-cateter cu coil
- chirurgie deschisă (mai rar folosită în ziua de azi, rezervată cazurilor complexe)
- transplantul pulmonar (cazuri excepționale)

Odată tratata cu succes (embolizare, rezecție chirurgicală tratată), prognosticul MAVP este în general bun în cazul leziunilor unice.

Complicații

- cianoza (datorată șuntului dreapta-stânga)
- insuficiență cardiacă congestivă prin debit crescut
- hipertensiune pulmonară
- policitemie secundară
- embolie cerebrală paradoxală [5]

Diagnostic diferențial

Principalele diagnostice imagistice alternative includ:

- vase sistemice anormale
- masă parenchimatoasă foarte vascularizată
- alte leziuni arteriale sau venoase pulmonare congenitale sau dobândite (ex. anevrisme venoase pulmonare)
- varice retroperitoneale
- bronhocel (la CT cu contrast)

BIBLIOGRAFIE

1. Gossage JR, Kanj G. Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 158(2): 643-61. PubMed

2. Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. N Engl J Med. 1995; 333(14): 918-24. PubMed

3. Todo K, Moriwaki H, Higashi M et-al. A small pulmonary arteriovenous malformation as a cause of recurrent brain embolism. AJNR Am J Neuroradiol. 2004;25 (3): 428-30. AJNR Am J Neuroradiol (citation) - Pubmed citation

4. Lee EY, Boiselle PM, Cleveland RH. Multidetector CT evaluation of congenital lung anomalies. Radiology. 2008;247 (3): 632-48. doi:10.1148/radiol.2473062124 - Pubmed citation

5. Gossage JR, Kanj G. Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998;158 (2): 643-61. doi:10.1164/ajrccm.158.2.9711041 - Pubmed citation

6. Meek ME, Meek JC, Beheshti MV. Management of pulmonary arteriovenous malformations. Semin Intervent Radiol. 2011;28 (01): 24-31. doi:10.1055/s-0031-1273937 - Free text at pubmed - Pubmed citation

7. Maki DD, Siegelman ES, Roberts DA et-al. Pulmonary arteriovenous malformations: three-dimensional gadolinium-enhanced MR angiography-initial experience. Radiology. 2001;219 (1): 243-6. doi:10.1148/radiology.219.1.r01ap50243 - Pubmed citation

8. Khurshid I, Downie GH. Pulmonary arteriovenous malformation. Postgrad Med J. 2002;78 (918): 191-7. doi:10.1136/pmj.78.918.191 - Free text at pubmed - Pubmed citation

9. Gill SS, Roddie ME, Shovlin CL et-al. Pulmonary arteriovenous malformations and their mimics. Clin Radiol. 2015;70 (1): 96-110. doi:10.1016/j.crad.2014.09.003 - Pubmed citation

10. Thomas R, Christopher DJ, Chacko J et-al. Pulmonary arteriovenous malformation in a patient with tuberculosis-an association?. Eur J Cardiothorac Surg. 2006;30 (2): 405-7. doi:10.1016/j.ejcts.2006.04.038 - Pubmed citation

11. Denlinger CE, Egan TM, Jones DR. Acquired systemic-to-pulmonary arteriovenous malformation secondary to Mycobacterium tuberculosis empyema. Ann. Thorac. Surg. 2002;74 (4): 1229-31. Pubmed citation

12. Skandhan AKP, Pulmonary arteriovenous malformation, radiopaedia.org

13. Papagiannis J, Apostolopoulou S, Sarris G, Rammos S. Diagnosis and management of pulmonary arteriovenous malformations. Images Paediatr Cardiol. 2002;4(1):33-49

OBEZITATEA ȘI PATOLOGIA RESPIRATORIE

Teodora-Gabriela Alexescu, Vasile Negrean, Doina Adina Todea

Definiție

De-a lungul timpului au fost propuse multe definiții pentru obezitate, dar cea mai simplă și totodată cuprinzătoare este cea oferită de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), ca fiind un exces de masă grasă ce antrenează consecințe nefaste pentru sănătate [1].

Epidemiologie

Supraponderea și obezitatea au ajuns să ocupe locul 5 în lume în topul cauzelor de mortalitate, mai ales prin comorbiditățile asociate [2].

Ultimul secol a fost martorul unor schimbări esențiale în epidemiologia obezității, obezitatea devenind astăzi o problemă majoră de sănătate: prevalența obezității s-a dublat sau chiar triplat în mai puțin de două decade, îngrijorător la copii unde atinge și procentul de 36% în unele regiuni din Europa [3]; în 2008 aproximativ 1.5 miliarde de indivizi erau supraponderali, aproximativ 500 de milioane de obezi, cu o medie pe sexe de 205 milioane bărbați (193-217 milioane) și 297 milioane femei (280-315 milioane) [4, 5]; în 2013, două treimi din nord-americanii adulți sunt supraponderali, o treime fiind obezi [6]; în 2016, peste 1.9 miliarde adulți sunt supraponderali (39%), dintre care peste 650 milioane cu obezitate(13%); 41 milioane copii sub 5 ani sunt și peste 340 milioane copii și adolescenți cu vârste între 5-19 ani supraponderali sau obezi [7].

În Statele Unite ale Americii, acolo unde obezitatea și supraponderea au atins cote alarmante, prevalența raportată a obezității a fost de 42.4% în 2017-2918, aceasta crescând într-o perioadă de aproximativ 20 de ani de la 30.5% la 42.4%, prevalența obezității severe de la 4.7% la 9.2% [8]. Costurile medicale anuale datorate obezității fiind estimate la 147 miliarde de dolari în 2008, per pacient cu obezitate fiind cu 1429 dolari/an mai mari comparativ cu un subiect normoponderal [8].

Majoritatea populației trăiește în țări în care supraponderea și obezitatea omoară mai mulți oameni decât subponderea [7].

În România, rezultatele studiului ORO arată o rată a obezității de 21,3% și o prevalență a supraponderii de 31,1%, la subiecții cu vârste cuprinse între 18 și 79 de ani [8]. Studiul ORO („Obezitatea în România"), studiu epidemiologic de prevalență a obezității și a factorilor de risc ai obezității în populația adultă din România a relevat de asemenea o prevalență mai ridicată, atât a obezității cât și a supraponderii în

rândul persoanelor de sex masculin, în comparaţie cu cele de sex feminin. Astfel, în ţara noastră, obezitatea afectează 23% dintre bărbaţi, faţă de 20.3% dintre femei, iar supraponderea, 41,6% dintre bărbaţi comparativ cu 24.7% dintre femei [9].

Clasificare

Cuantificarea actuală a stării de nutriţie se face prin indicele de masă corporală (IMC), utilizând formula: IMC = greutatea (kg) / înălţimea (m^2), unde IMC- indice de masă corporală [10].

Statusul de normoponderal este definit ca având un IMC situat între 18.5-24.9 kg/m^2.

Un individ supraponderal are IMC= 25.0-29.9 kg/m^2.

Obezitatea este definită la un IMC ≥ 30 kg/m^2, având 3 grade, obezitate grad I, IMC = 30.0-34.99 kg/m^2, obezitate grad II, IMC = 35.0-39.99 kg/m^2, obezitate grad III (morbidă), IMC ≥ 40 kg/m^2.

În ultimii ani, sunt tot mai vehiculate două subclase ale obezităţii morbide: super obezitatea morbidă, IMC ≥ 50 kg/m^2 şi obezitatea super-super morbidă la un IMC ≥ 60 kg/m^2 [11].

Obezitatea poate fi măsurată în diferite moduri şi prin diferite metode, cu avantaje şi dezavantaje, iar acceptibilitatea fiecăreia depinde de situaţia în care este aplicată.

În principiu, este evaluată obezitatea generală, însă în unele situaţii se impune măsurarea regională a obezităţii, mai ales atunci când se doreşte evaluarea morbi/mortalităţii pacienţilor cu obezitate.

În general, măsurarea greutăţii şi dimensiunii corporale (antropometrie) sunt în măsură să reflecte compoziţia în ţesut gras, mai ales la nivel populaţional larg sau studii epidemiologice extinse, fiind ieftină şi rapidă [12]. Celelalte metode de cuantificare, mai ales cele imagistice, sunt folosite doar la scară redusă, mai ales în trialuri clinice sau teme de cercetare [12].

Metodele prin care se evaluează obezitatea generală sunt [12]:

- indice de masă corporală (IMC)-vezi mai sus;
- analiza prin DEXA (Dual-energy X-ray Absorptiometry);
- analiza prin bioimpedanţă electrică;
- cântărire hidrostatică;
- pletismografie.

Metode de cuantificare regională a obezităţii sunt reprezentate de [12]:

- circumferinţa abdominală;
- pliu cutanat;
- raport talie-şold;
- măsurarea diametrului sagital;
- metode imagistice: computer-tomografie, rezonanţă magnetică nucleară, ultrasonografie abdominală, DEXA.

În fapt, o anume metodă de cuantificare poate realiza şi o măsurare a obezităţii generale, dar, dacă situaţia o cere, şi o apreciere numai a ţesutului adipos dintr-o regiune corporală.

Indicele de masă corporală (IMC) este tradiţional utilizat pentru a identifica subiecţii care sunt supraponderali sau obezi, calculat împărţind greutatea exprimată în kg la pătratul înălţimii măsurată în m^2 [10, 12]. Sunt nemunărate evidenţe care susţin că cuantificarea obezităţii prin IMC este predictivă pentru patologii cardiovasculare, diabet zaharat tip 2 şi mortalitate; însă puterea de predicţie a IMC pentru evenimente cardiovasculare fără a ţine cont şi de valoarea circumferinţei abdominale este încă neclară [13]. Sensibilitatea IMC în aprecierea obezităţii este de 50%, dar specificitatea este de 90% [14]. Heterogenitatea IMC este în relaţie cu vârsta, sexul, etnia, compoziţia în ţesut adipos al organismului cât şi cu distribuţia adipozităţii [14]. Chiar dacă IMC-ul este asociat cu obezitatea abdominală este considerat slab predictor al grăsimii intraabdominale, viscerale [13], de unde şi apariţia paradoxului în obezitate, despre care se va vorbi pe larg ulterior în cadrul acestui capitol. Din aceste motive, Asociaţia Americană a Inimii (AHA) stipulează faptul că aprecierea masei adipoase şi a obezităţii prin IMC este „bună şi realistă pentru început, dar clinic insuficientă" [14].

Măsurarea **circumferinţei abdominale** este un instrument de mare ajutor pentru a identifica acei indivizi cu exces de ţesut adipos visceral şi hepatic, astfel încât pentru orice valoare a IMC-ului, creşterea circumferinţei abdominale este un factor predictiv de comorbidităţi crescute [14]. Este o metodă simplă şi ieftină şi se efectueză corect la jumătatea distanţei dintre rebordul costal şi creasta iliacă superioară,

la nivelul liniei axilare medii, la sfârșitul unui expir normal [12, 14]. Valorile normale pentru limita superioară a circumferinței abdominale au fost stabilite în 2006 de consensul IDF (International Diabetes Federation) în funcție de etnie, valori modificate ulterior în 2009 (tabel 38.1) [15].

Tabel 38.1. Valorile normale ale Circumferinței Abdominale

Populație	Sex Masculin	Sex Feminin
Europeni	< 94 cm	< 80 cm
Asiatici	< 90 cm	< 80 cm

Circumferința abdominală, așa cum am mai amintit mai sus, este cel puțin la fel de bun indicator al obezității generale ca și IMC-ul sau măsurarea pliului cutanat, dar în același timp este cel mai bun predictor antropometric al obezității viscerale [12]. Circumferința abdominală este minimal corelată cu înălțimea, așadar corecția pentru înălțime (ca în cazul indicelui talie/șold-vezi mai jos) nu îmbunătățește predicția de morbi/mortalitate; persoanele cu circumferința abdominală crescută au risc mărit de sindrom metabolic (disglicemie, dislipidemie, hipertensiune arterială), sindrom de apnee în somn și o scădere a calității vieții în general [12]. Există și o stratificare a pacienților în privința riscului cardiometabolic dependend de valoarea circumferinței abdominale, în funcție de sex (tabel 38.2) [16].

Tabel 38.2. Riscul cardiovascular în funcție de talie și sex [16]

	Risc scăzut	Risc probabil	Risc cert
Bărbați	< 94 cm	94-101 cm	≥ 102 cm
Femei	< 80 cm	80-87 cm	≥ 88 cm

Un studiu de referință, National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) a demonstrat de asemenea că valoarea circumferinței abdominale se corelează mai bine decât IMC cu patru din cinci factori de risc examinați: LDL-colesterol, HDL-colesterol, hipertensiune arterială și hiperglicemie. Tot din acest studiu provine și informația că circumferința abdominală reprezintă un factor independent de risc pentru apariția diabetului zaharat, fiind totodată un predictor mai puternic decât alți factori de risc cardiometabolic sau decât IMC-ul pentru această afecțiune [16]. Un alt studiu prospectiv ce a analizat efectele modificării circumferinței abdominale asupra factorilor de risc cardiometabolic pe o perioadă de 9 ani este DESIR (Data from Epidemiologycal Study on the Insulin Resistance Syndrome] și a arătat o corelație evidentă [16].

Circumferința șoldurilor nu are predicție semnificativă asupra mortalității persoanelor cu obezitate, în timp ce **circumferința coapselor și a gambelor** sunt corelate cu riscul de mortalitate la bărbații obezi [14].

Raportul talie/șold a fost introdus ca o metodă de apreciere a obezității, ca un rezultat al unui studiu suedez, cu presupunerea că va putea prezice mai bine distribuția țesutului adipos decât circumferința abdominală; studiile nu au dovedit acest lucru, în schimb este un mai bun predictor al adipozității viscerale decât IMC-ul [12].

Se consideră ca și valori normale ale raportului talie/șold următoarele: la bărbați < 0,90, iar la femei < 0,85 [13, 17].

Raportul talie/șold este un predictor important al morbi/mortalității, dă o bună măsură a distribuției abdominale a țesutului adipos, dar nu și a masei adipoase absolute abdominale, iar schimbările în valoarea sa în corelație cu greutatea corporală este asociată slab cu schimbările masei abdominale grase și a riscului global de boală [13].

Un raport recent din studiul internațional INTERHEART a propus raportul talie/șold ca fiind cel mai bun marker al obezității pentru riscul de infarct miocardic acut [12, 18].

Pliul cutanat reprezintă cea mai uzuală metodă de cuantificare regională a obezității (măsurarea pliului cutanat la nivelul brațului, toracelui și abdomenului); este o metodă simplă dar lipsită de acuratețe, subestimează procentul de grăsime, variază interetnic și este foarte dificilă de efectuat la vârstnici și la persoanele obeze [13, 14].

Valorile pliului cutanat evaluate la diferite sedii pot fi introduse în diferite formule de calcul, însă rezultatele obținute tind să supraestimeze obezitatea la pacienți slabi și să subestimeze țesutul gras la persoanele obeze, fiind astfel neclar dacă măsurarea pliului cutanat poate aduce avantaje suplimentare măsurării indicilor simplii ca indicele de masă corporală sau circumferința abdominală în predicția morbi/mortalității unui individ [13].

Diametrul sagital sau distanța dintre regiunea posterioară și cel mai înalt punct al abdomenului se poate aprecia prin metode imagistice ca rezonanța magnetică nucleară sau computer tomografia sau direct pe pacient, fiind un marker al adipozității viscerale mai bun decât raportul talie/șold [13, 14, 19].

Diametrul sagital este măsurat utilizând sagitometrul, însă nu există consensuri internaționale privind metodologia sau locul exact de efectuare a măsurătorii, dacă este mai bine să se efectueze în clino sau ortostatism, în expir profund sau nu, motiv pentru care deși este o bună unealtă de estimare a grăsimii intraabdominale și, respectiv, a morbi/mortalității, nu se cunoaște exact rolul său în evaluarea riscului cardiometabolic [13, 14, 19].

Măsurarea obezității prin **bioimpedanță electrică**, este o metodă simplă, ieftină ce utilizează abilitatea corpului uman de a conduce curent electric moderat și poate identifica forme clinice de obezitate [13, 16]:

- obezitate abdominală- caracterizată prin creșterea cantității de țesut adipos total în termeni absoluți (kg) și procentual (> 20% din masa corpului), circumferința abdominală crescută și arie crescută de țesut adipos visceral (> 100 cm^2);
- obezitate gluteofemurală- caracterizată prin creșterea cantității de țesut adipos total în termeni absoluți (kg) și procentual (> 20% din masa corpului) dar cu circumferința abdominală sub limitele de obezitate abdominală și arie de țesut adipos visceral normală (≤ 100 cm^2);
- obezitate normoponderală- cu indice de masă corporală normal dar cu procent crescut de țesut adipos (> 20% din masa corpului), circumferința abdominală crescută și arie crescută de țesut adipos visceral (> 100 cm^2).

Bioimpedanța electrică permite cuantificarea masei musculare, masei de țesut adipos și volumului de lichid intra și extracelular, precum și aria țesutului adipos visceral, fiind de utilitate în evaluarea globală a obezității și în diagnosticul diferențial cu alte cauze de creștere în greutate [16].

Are ca și limite faptul că este influențată de sex, vârstă, comorbidități, etnie, factori de mediu și la femei, de ciclul menstrual [13, 14]. Unii autori consideră că metoda impedanței are utilitate incertă în evaluarea inițială și în urmărirea evoluției persoanelor cu obezitate, și din cauza unei reproductibilități slabe a măsurătorilor [16].

Aprecierea obezității prin densitometrie se poate face prin două metode: **cântărire hidrostatică și pletismografie prin dislocarea aerului**, fiind metode de estimare a compoziției corporale (grăsimea este mai puțin densă decât țesuturile slabe) [13]. Cântărirea hidrostatică a fost considerată mult timp standardul de aur pentru analiza compoziției corporale și se putea efectua și persoanelor cu obezitate marcată, dar nu este precizăîn aprecierea țesuturilor nongrase la un individ și necesită participare activă din partea pacientului deoarece presupune cântărirea individului în timpul imersiei în apă după un expir prelungit [13, 14]. Mai recentă, pletismografia prin dislocarea aerului, cunoscută și sub numele de BodPod® oferă o alternativă la aprecierea densității corporale ce necesită mai puțin efort din partea utilizatorilor și a pacienților [13]. Estimarea grăsimii corporale prin cele două metode este similară, însă există studii ce raportează faptul că pletismografia poate sub sau supraestima procentul de țesut gras în comparație cu cântărirea hidrostatică, fiind necesară o stratificare a riscului în funcție de valorile obține, nestandardizată încă [14, 20]. Oricum, din punct de vedere clinic, este important să se noteze faptul că aprecierea procentului de țesut gras al unui individ prin pletismografie nu este mai bun predictor decât indicele de masă corporală sau circumferința abdominală în cuantificarea riscului cardiometabolic [21].

Deși există mai multe tehnici de cuantificare regională sau totală a adipozității (indice de masă corporală, pliu cutanat, impedanță bioelectrică, metode densitometrice), studiile au dovedit că nu

au capacitate de predicție a morbi/mortalității mai mare decât măsurarea circumferinței abdominale singure [13].

În scopuri de cercetare, pentru aprecierea totală sau regională a obezității se utilizează și metode imagistice cum ar fi: computer-tomografia, rezonanța magnetică nucleară, absorbția prin energie dublă cu raze X (DEXA), ultrasonografia.

Computer tomografia efectuată la nivelul spațiului intervertebral L4-L5 și **rezonanța magnetică nucleară** pot evalua atât țesutul adipos subcutanat cât și cel visceral, fiind considerate standard de aur în cercetările ce doresc să evalueze exact procentul de țesut gras și nongras al individului, dar limitele includ nestandardizarea locului de măsurare prin rezonanță magnetică, costuri mari, timp mult, accesibilitate mică, existența mijloacelor tehnice, iradiere în cazul computer tomografiei și faptul major că nu se pot efectua la pacienți cu obezitate marcată, datorită limitei de greutate a aparatelor de 100-110 kg [13, 14]. Computer tomografia și rezonanța magnetică nucleară pot de asemenea să măsoare și țesutul gras ectopic din ficat sau mușchii scheletali [13].

Dar, întrucât nu este posibil să se măsoare de rutină grăsimea intraabdominală prin computer tomografie sau rezonanță magnetică, clinicienii trebuie să măsoare de rutină circumferința abdominală, considerat deocamdată cel mai bun surogat al acestor tehnici imagistice [13)

DEXA (absorbția razelor X prin energie dublă) a fost original proiectată pentru a măsura densitatea minerală osoasă, cum se și utilizează actual pe scară largă, dar de asemenea se poate utiliza pentru a determina masa totală și regională adipoasă, precum și zonele fără țesut adipos [13, 22]. Este una dintre metodele de măsurare încă în evaluare căci, deși poate aprecia grăsimea abdominală și compoziția corporală, nu poate face diferența între țesutul gras subcutanat sau visceral și necesită mai multe studii privind puterea de prezicere a riscului cardiometabolic și costurile necesare [14]. În termeni de acuratețe, DEXA estimează grăsimea intraabdominală la fel ca și măsurarea antropometrică a circumferinței abdominale [13]. DEXA este utilă mai ales în situațiile în care există o scădere importantă a masei slabe, cum este cazul obezităților genetice, endocrine sau hipotalamice sau pentru monitorizare după chirurgie bariatrică [16].

Ultrasonografia reprezintă o metodă paraclinică puțin folosită în standardizarea compoziției corporale, deși poate măsura cu mare precizie țesutul grăsos subcutanat și este ușor repetabilă și deloc nocivă [22, 23]. Dezavantajul acestei metode este lipsa unei măsurători standardizate astfel încât să fie operator independentă și cât mai precizã. Cea mai actuală metodă de cuantificare ultrasonografică a adipozității intraperitoneale ne este oferită de Ciortea și colaboratorii, însă necesită evaluare suplimentară pe loturi mai mari de pacienți, constând în măsurarea grăsimii intraperitoneale în clinostatism, la sfârșitul unui expir normal, după un repaus digestiv de 12 ore, utilizând următoarea formulă de calcul: 9,008 + 1,191 x [distanța dintre marginea internă a mușchiului drept abdominal și vena splenică (mm)] + 0,987 x [distanța dintre marginea internă a mușchiului drept abdominal și peretele posterior al aortei (mm)] + 3,644 x [grosimea țesutului adipos măsurat la nivelul peretelui posterior al rinichiului drept (mm)] [24]. Ultrasonografia are o precizie de măsurare a țesutului adipos subcutanat similară cu măsurarea pliului cutanat, dar cu avantajul că poate fi utilizată și la pacienți cu obezitate marcată [13].

Studiile arată că măsurarea grăsimii totale corporale prin ultrasonografie poate fi bine corelată cu măsurarea prin cântărire hidrostatică și rezonanță magnetică nucleară, dar nu la fel de bine corelată privind prevalența riscului de morbi/mortalitate ca și măsurarea țesutului adipos intraabdominal prin computer tomografie sau mijloace antropometrice ca și circumferința abdominală [13]. Grăsimea intraabdominală apreciată prin ultrasonografie poate reprezenta un index improtant de evaluare a grăsimii viscerale și de a identifica pacienții diabetici, în special de sex masculin, cu risc înalt de boli cardiovasculare [23]. În prezent, ultrasonografia pare a fi un potențial instrument bun de cuantificare a grăsimii intraabdominale și astfel de evaluare a riscului de sănătate al pacienților obezi, însă sunt necesare mai multe date de cercetare pentru a confirma acestea [13].

O publicație din Canadian Medical Association Journal consideră că un sistem de clasificare ce face diferența între țesutul gras și cel slab și ține cont de statusul funcțional al organismului și de diverse comorbidități asociate obezității poate fi un instrument de predicție a mortalității mai bun decât măsurători antropometrice ca pliul cutanat sau indicele de masă corporală [25]. Noul instrument, numit EOSS (Edmonton Obesity Staging System] clasifică persoanele obeze și supraponderale în 5 trepte, unde treapta 0 EOSS reprezintă „niciun factor aparent de risc" (hipertensiune arterială, dislipidemie, disglicemie), fără simptome fizice, manifestări fiziopatologice, limitare funcțională, iar treapta 5 EOSS indică „disabilitate severă". De fapt, EOSS se bazează pe măsurarea indicelui de masă corporală și a circumferinței abdominale, dar dorește să standardizeze o informație prognostică privind mortalitatea pacienților cu obezitate similar standardizării oncologice TNM, pentru a ști în funcție de treapta EOSS a pacientului metoda terapeutică necesară [25]. Autorii propun acest sistem ca și adjuvant măsurilor antropometrice actuale de cuantificare a obezității pentru a determina un prognostic mai bun al stării generale de sănătate al individului obez și de a stabili ghiduri de terapie [25].

Etiopatogenia Obezității

Cauzele obezității sunt complexe și multifactoriale, justificând astfel considerarea acesteia ca o afecțiune neuro-endocrino-metabolică [16, 26]. Cunoașterea mecanismelor etiopatogenetice și mai ales contribuția lor relativă și secvențialitatea cu care apar la nivel individual pot sta la baza aplicării unor strategii mai eficiente de control ponderal [16].

Fenomenul care stă la apariția obezității este reprezentat de un dezechilibru energetic cronic între ingestia calorică crescută și/sau consumul energetic redus, care duce la o balanță energetică pozitivă [16]. Factorii implicați în controlul balanței energetice sunt pe de o parte factorii genetici și epigenetici, iar pe de altă parte factorii de mediu, interacțiunile dintre aceștia conducând spre acumularea de țesut adipos în exces, cu alterarea structurii și funcției secretorii a țesutului adipos (hipertrofia și hiperplazia adipocitelor, inflamația, secreția anormală de adipokine), fiind extrem de complexe și doar parțial cunoscute [16].

Factorii clasici de risc și/sau cauzali ai obezității pot fi sistematizați astfel (de regulă la aceeași persoană sunt prezenți cel puțin 2 factori) [16, 26]:

- Dieta, bogată caloric și în grăsimi saturate și dulciuri concentrate, precum și în carbohidrați rafinați. Această compoziție a dietei promovează ingerarea unui exces caloric important. Mâncarea bogată în grăsimi saturate este bogat calorică, dar puțin sățioasă și cu un efect termic scăzut.
- Consumul de alcool, bogat calorigen, prezent mai ales la băuturile spirtoase, dar reprezintă și un potențial factor de creștere a apetitului alimentar.
- Stresul psihosocial, crește apetitul alimentar prin hiperfagie.
- Activitatea fizică, intervine în geneza obezității prin dezechilibrarea balanței între cantitatea de calorii ingerate și consumul de calorii prin efort fizic, fiind predispuși la obezitate cei cu stil de viață sedentar.
- Antecedentele herodocolaterale și susceptibilitatea individuală, intervin în dezvoltarea obezității unui individ prin susceptibilități genetice (sindrom adiposogenital, sindrom Down, hipotiroidism congenital), dar și prin intervenția intrafetală a unor factori mezologici (copiii născuți din părinți obezi și/sau cu sindrom metabolic au risc crescut de macrosomie și dezvoltare a obezității și a diabetului zaharat tip 2 din copilăria precoce).
- Factori fiziologici: sarcina, menopauza.
- Etnicitatea, este dovedită ca factor de risc pentru obezitate după ce s-a observat că aceasta afectează 66% din femeile afroamericane de vârstă medie, 68% din femeile hispanice și doar 45% din femeile caucaziene.
- Vârsta; este binecunoscut faptul că apariția obezității este apanajul vârstei adulte (20-55 ani), motivul nefiind pe deplin înțeles.
- Renunțarea la fumat, intervine în patogeneza obezității prin privarea organismului de efectele benefice ale nicotinei: de creștere a metabolismului și termogenezei, precum și de scădere a ingestiei de calorii, prin diminuarea gustului și mirosului făcând astfel neatractiv consumul de alimente.
- Consumul unor medicamente: cortizonice, antidepresive triciclice, valproatul, insulina, sulfonilureice, anticoncepționale.

• Factorii endocrini şi hipotalamici, sunt mai ales de ordin „folcloristic", cele mai multe persoane preferând să creadă ca şi cauză a obezităţii anumite patologii endocrine, dezvoltând adevărate ipohondrii. Foarte rar patologiile endocrine sunt implicate în obezogeneză (hipotiroidism, boală Cushing, tumori hipotalamice) [26].

Etiopatogenia obezităţii este departe de a fi clar configurată, motiv pentru care în anii '90 s-au vehiculat câteva teorii asupra acestui aspect: disfuncţia hipotalamică cu modificarea secundară a apetitului alimentar, teoria celulei adipoase, teoria disfuncţiei sistemului nervos vegetativ cu reducerea cheltuielilor energetice bazale [27], teorii care în următorii ani au fost completate cu studii genetice şi de morfopatologie ce aduc indicii noi privind etiopatogenia obezităţii.

Una dintre cele mai moderne ipoteze etiopatogenetice ale obezităţii se referă la hiperactivarea **sistemului endocanabinoid** – sistem complex al organismului ce reglează metabolismul uman, homeostazia şi comportamentul alimentar al acestuia [26, 28-31]. Endocanabinoizii sunt o familie de compuşi derivaţi din fosfolipide sau trigliceride produse local şi cu viaţă scurtă, ce conţin 2 receptori CB1 şi CB2 [29, 31]. Receptorul pentru endocanabinoizi CB1 este exprimat în special în unele zone ale creierului şi în organe periferice incluzând sistemul nervos autonom, ficatul, muşchii, tubul digestiv şi ţesutul adipos, în timp ce endocanabinoidul CB2 este exprimat predominant în celule imune periferice [30]. Degradarea intracelulară de către enzima amidhidrolază a acidului gras (FAAH). limitează acţiunea endocanabinoizilor [30]. Administrarea intrahipotalamică a endocanabinoidului anandamidă provoacă aport alimentar crescut la animalele sătule, iar şoarecele lipsit de receptorul CB1 are compoziţia corporală mai săracă în grăsimi, fenotip ce nu se explică numai prin reducerea aportului alimentar. Stimularea receptorilor CB1 în adipocite promovează lipogeneza şi inhibă producerea de adiponectină, o citokină sintetizată de ţesutul adipos cu efecte antidiabetice şi antiaterosclerotice [26, 29, 30]. Activarea receptorilor CB1 în tractul gastrointestinal poate fi de asemenea relevant pentru patogenia obezităţii: răspunsul la ghrelina circulatorie a fost repede diminuat cu rimonaband (blocant al receptorului endocanabinoid CB1), ceea ce sugerează expresia genei CB1 în stomac; sistemul endocanabinoizilor şi ghrelina interacţionează de asemenea la nivel cerebral; sistemul endocanabinoid periferic este activat în obezitate, nefiind reversibil la scăderea în greutate, ceea ce sugerează că activarea acestui sistem este o cauză şi nu o consecinţă a obezităţii [30].

Fiziologia sistemului endocanabinoid: acest sistem nu este în mod normal activ- endocanabinoizii sunt produşi la cerere şi imediat după sunt inactivaţi; chiar dacă acţiunea psihotropă a endocanabinoizilor este cunoscută, efectele cardiovasculare ale acestora sunt în plină etapă de explorare- administrarea i.v de anandamidă (N-arachidonoylethanolamidă, neurotransmiţător endogen canabinoid) la şoareci a produs bradicardie, vasoconstricţie rezultată din inhibiţia noradrenalinei eliberată din terminaţiile nervoase presinaptice mediată de CB1 [30, 31]. Administrarea acută de endocanabinoizi la oameni produce vasodilataţie şi tahicardie, însă administrarea pe termen lung produce hipotensiune şi bradicardie [31]. Sistemul endocanabinoid a fost recent raportat a fi implicat în hemodinamica stărilor de şoc: macrofagele şi trombocitele sunt cunoscute a secreta anandamidă în caz de hemoragie, infarct miocardic şi endotoxemie; MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) poate fi eliberată din preadipocitele umane şi izolat de către adipocitele mature şi are o expresie crescută în obezitatea umană fiind asociată cu insulinorezistenţa şi TNF-α - tumor necrosis factor, o citokină inflamatorie [31].

Rolul endocanabinoizilor în reglarea metabolismului energetic: acţionează asupra centrului orexigen cerebral, crescând lipogeneza periferică; blocada CB1 centrală conduce la scăderea poftei de mâncare, iar blocada periferică cauzează scăderea obezităţii abdominale, creşterea adiponectinei, scăderea trigliceridemiei, creşterea HDL-colesterol, scăderea VLDL-colesterol şi LDL-colesterol, scăderea CRP (C-reactive protein) şi scăderea insulinorezistenţei; ghrelina, un hormon intestinal, mediator al simţului foamei este crescut în dietele ce induc scădere în greutate; leptina este o citokină codată de genele obezităţii, iniţiază inhibiţia alimentării cu mâncare

și stimulează consumul energetic; nivelurile endocanabinoizilor sunt scăzute în hipotalamus după administrarea de leptină, ceea ce conduce la ideea că blocarea receptorilor CB1 previne hiperfagia în stările de înfometare [31].

Cronobiologia este un „nou" domeniu de cercetare, care, paradoxal este cunoscut de sute de ani [32]. Este pe deplin acceptat faptul că, în funcție de țesut, 2-25% din totalul expresiilor genelor suferă modificări semnificative în timpul unei zile. Multe manifestări, variabile fiziologice și biochimice respectă ritmul circadian, acționând ca o orchestră cu un dirijor numit nucleul suprachiasmatic; când orchestra este „dezacordată", se poate vorbi de chronodisrupție și astfel ritmurile normale se desincronizează și pot avea efecte negative asupra stării de sănătate a organismului: munca în ture de noapte, dormitul cu lumina aprinsă, deprivarea de somn sau mâncatul nocturn sunt puternic asociate cu obezitatea; disrupțiile circadiene în țesutul adipos și nutrigenetică sunt aspecte ce se numesc „orchestra dezacordată" din obezitate [32].

Organizarea circadiană a „orchestrei": dirijorul (nucleul suprachiasmatic) acționează ca un pacemaker circadian deoarece fiecare neuron are un ceas molecular cu feedback pozitiv și negativ. În adiție, dirijorul circadian percepe informații luminoase direct de la celulele ganglionare ce conțin melanopsină ale retinei. Acest fotoimpuls sincronizează periodic activitatea nucleului cu reperele mediului și implicit cu „orchestra" („ceasurile" periferice) ce periodic secretă hormoni și activează sistemul nervos periferic. În final, diferența între menținerea stării de sănătate și starea patologică (cronodisrupția) depinde doar dacă „sunetele" (vârfurile-peaks) și „tăcerile" (jgheaburile) fiecăruia ceas periferic sunt corect conduse de către „dirijor" [32].

În ceea ce privește cronodisrupția și legătura ei cu obezitatea, mai multe studii au demonstrat asocierea dintre munca în ture de noapte și obezitate [32, 33]. De fapt, Di Milia și colaboratorii au studiat legătura dintre munca în ture de noapte sau munca pe perioada zilei cu obezitatea, factorii legați de muncă și durata somnului, autorii concluzionând că indicele de masă corporală a fost semnificativ crescut la cei ce muncesc în ture [33]. Un alt studiu important a fost făcut pe 27.485 persoane active din punct de vedere al muncii, iar autorii au concluzionat că obezitatea, hipertrigliceridemia și nivele scăzute de HDL-colesterol sunt mai des întâlnite la cei ce muncesc în ture decât la cei ce muncesc doar ziua, ceea ce indică o puternică asociere între munca în ture și apariția sindromului metabolic [32]. Alte studii au raportat că subiecții cu ingestie nocturnă de alimente au o predispoziție de până la 4,4 ori mai mare de a deveni supraponderali sau obezi [32, 33]. În ceea ce privește deprivarea de somn, studiile clinice au demonstrat că femeile ce dorm mai puțin de 5 ore/zi au o creștere în greutate de cel puțin 3kg față de cele ce dorm 7 ore/zi [32, 34]. Van Cauter și colaboratorii au arătat că indivizii cu restricție de somn de 4 ore/noapte pentru 6 nopți consecutiv au avut toleranță alterată la glucoză și insulinorezistență; această situație este foarte importantă la copii unde scăderea cronică a duratei de somn este descrisă ca factor independent de risc pentru obezitate [34]. Diferite cauze pot explica asociația dintre somnul insuficient și obezitate; studiile pe adulți au demonstrat asociere între somnul inadecvat și alterări ale nivelurilor leptinei și/sau ghrelinei în sensul creșterii apetitului alimentar, mai ales a snacks-urilor, acompaniat de creșterea aportului caloric cu un înalt conținut de carbohidrați [32, 35]. Mai mult, durata scurtă a somnului poate duce la creștere în greutate și obezitate prin creșterea timpului alocat mâncării și, există teorii ce susțin legătura cu scăderea potențialului energetic al organismului prin creșterea asteniei și fatigabilității [32]. Cercetările privind legătura între cronologie și obezitate sunt încă la început, existând unii medici care sunt foarte sceptici în această privință, însă este unanim acceptată ideea unui important și interesant mecanism interrelațional între obezitate și un „dirijor" central [32].

Ca și la oricare alt organ, **anatomia și fiziologia țesutului adipos** sunt interrelaționate [36, 37]. Compoziția histologică a țesutului adipos depinde de [26, 36]:

- caracteristici individuale: vârstă, etnie, sex, factori genetici, factori de mediu, balanță calorică, aport alimentar, activitate fizică;

- originea sau locul de unde țesutul adipos a fost analizat;
- tehnica prin care a fost prelevat țesutul (aspirație, biopsie, excizie).

Adipocitele constituie majoritatea celulară a țesutului adipos, fiind înconjurate de țesut conjunctiv fibros, colagen, nervi și vase de sânge și susținute de celulele stromale (celule mezenchimale, fibroblaști, preadipocite, celule precursoare endoteliale, celule musculare netede, celule imune) [36, 38]. Țesutul adipos asociat celulelor mezenchimale este de mare interes în medicina cardiovasculară, deoarece celulele cardiovasculare și cele adipocitare împart aceeași linie patogenetică: după fertilizare și diviziune mitotică a zigotului, din celula pluripotentă stem se desprind celule endodermice, ectodermice și mezodermice [36]. Mezodermul se poate diferenția în celule hematopoietice, rinichi, organe sexuale și celule stem mezenchimale, ce se pot divide în mioblaste, osteoblaste, condroblaste, tenoblaste, celule stromale medulare, celule neuron-like și, important, în cardiomiocite, angiocite și adipocite; astfel țesutul adipos este o sursă bogată, nonembriologică de celule mezenchimale ce relativ ușor se pot diferenția în celule cardiovasculare, cu importanță mare în medicina regenerativă cardiovasculară, în ingineria țesuturilor, fiind o potențială modalitate terapeutică de reparare postinfarct miocardic [36, 39].

În anii trecuți se credea că adipogeneza încetează devreme în viață, rezultând un număr fix de adipocite ce predispune individul la a fi slab sau obez. În prezent, se cunoaște faptul că celula adipoasă are un turn-over dinamic, prin care celule stem mezenchimale proliferează în preadipocite, apoi cresc în volum și se transformă în celule adipoase mature; numărul adipocitelor este dependent de balanța dintre adipogeneză și adipoptoză, ceea ce sugerează că aproximativ 10% din celulele țesutului gras sunt regenerate anual la orice vârstă și la orice nivel al indicelui de masă corporală [36]. Acest fapt are mari implicații clinice deoarece în timpul unei balanțe pozitive calorice, adipocitele suferă un proces de hipertrofie, ce generează un semnal pentru recrutarea, proliferarea și diferențierea unor noi celule adipoase, ce datorită unei scăderi de stocare de energie la nivel celular în celulele noi poate duce la adipogeneză inadecvată, cauzând disfuncție adipocitară, adipocite patogenetice și un răspuns endocrin și imun din partea țesutului adipos, prin diverse mecanisme patogenetice: producție de factori de creștere, factori proinflamatori, producție de citokine (interleukine, rezistină, TNF-ά), reactanți de fază acută (ceruloplasmină, proteina C reactivă, haptoglobină, IL-1= interleukina 1, PAI-1=plasminogen activator inhibitor, amiloid seric A) [36, 39].

Conceptul cum că hipertrofia adipocitară în timpul balanței calorice pozitive reprezintă o insuficiență a adipocitului de a prolifera adecvat este susținut de faptul că existența diabetului zaharat tip 2 este asociat cu scăderea expresiei genelor adipogenice, că pacienții cu diabet zaharat tip 2 au adipocite cu dimensiuni mai mari, dar cu celularitate mai mică în comparație cu pacienții obezi fără boală diabetică [36].

În scurt timp, dacă balanța calorică pozitivă persistă, orice etapă a procesului de adipogeneză este perturbată (recrutare, proliferare, diferențiere), ceea ce duce la un răspuns endocrin și imun patologic, mai ales la acei indivizi care sunt predispuși prin factori genetici sau de mediu [36].

Rolul de organ endocrin și paracrin al țesutului alb adipos este cunoscut prin secreția de adipokine (adiponectina, visfatina, RBP4-retinal binding protein 4, leptina, resistina, ghrelina, obestatina, ș.a.), proteine proinflamatorii (proteina C reactivă, TNF-α, IL-6), chemokine (MCP-1=monocyte chemoattractant protein, IL-8, IL-1), corticoizi, hormoni sexuali, endocanabinoizi (vezi mai sus) și alte molecule (PAI-1, catepsina S, VEGF- vascular endothelial growth factor), ce au un loc central în multe procese metabolice [16, 31, 36]:

Adiponectina este cea mai abundentă adipokină, cu numeroase roluri metabolice [31,40]. Studii recente au demostrat faptul că hipoadiponectinemia se corelează cu prezența diabetului zaharat tip 2 și a cardiopatiei ischemice, condiții frecvent asociate cu insulinorezistența [40]. În obezitate, nivelurile adiponectinei sunt scăzute [31, 40]. Există trei forme majore de adiponectină circulantă, cu greutate moleculară mare, medie și mică: scăderea nivelurilor adiponectinei cu greutate moleculară mare este

asociată cu adipozitate marcată, insulinorezistenţă, oxidare a lipidelor şi dislipidemie [31]. Hipoadiponectemia, insulinorezistenţa şi disfuncţia endotelială au fost constate în obezitate în strânsă relaţie cu patologii ca sindromul metabolic, diabet zaharat tip 2, ateroscleroză, hipertensiune arterială şi boală coronariană: adiponectina stimulează producţia de oxid nitric de către endoteliul vascular, reduce adeziunea moleculară şi producerea de citokine, exercitându-şi astfel proprietăţile antiinflamatorii şi antiaterogenice [31]. Adiponectina suprimă transformarea macrofagelor în celule spumoase cu efect antiaterogenetic, induce producerea de mediatori antiinflamatori ca IL10 şi antagonistul receptorului de IL1, inhibă expresia cărăuşilor receptorilor de clasă A-1 cu scăderea marcată a oxidării LDL, îmbunătăţeşte vasodilataţia mediată de flux, creşte inhibitorul tisular de metaloproteinază-1, suprimă proliferarea şi migrarea celulelor musculare netede şi a factorului de creştere în celula endotelială [31]. Acţiunile vasculare ale adiponectinei includ scăderea E-selectinei, a ICAM-1=intercellular adhesion molecule 1 şi VCAM-1= vascular adhesion molecule 1, precum şi scăderea proliferării şi migraţiei celulelor netede musculare, având astfel proprietăţi antiaterosclerotice. Adiponectina are proprietăţi antiinsulinorezistenţă, crescând oxidarea acizilor graşi şi scăzând gluconeogeneza hepatică. Nivelurile adiponectinei sunt inhibate de TNF-α, IL-6, proteina C reactivă, insulină, glucocorticoizi, agoniştii ß-adrenergici, peroxidul de hidrogen şi nicotină [31]. Adiponectemia poate fi crescută prin modificarea stilului de viaţă, cu atingerea unei greutăţi normale şi prin acţiuni terapeutice ce includ blocante ale sistemului renină-angiotensină, agonişi PPAR-α şi -γ, antidiabetice orale, statine şi unele ß-blocante, cum ar fi nebivololul [31, 36, 41]. De asemenea, s-a demonstrat prin implicarea adiponectinei în controlul apoptozei şi a angiogenezei asocierea dintre sindromul metabolic unde există hipoadiponectemie şi incidenţa crescută a neoplaziilor [40].

Leptina, o proteină produsă de adipocite şi asociată cu eliberarea pancreatică de insulină, şi-a demonstrat rolul în reglarea greutăţii corporale şi a consumului energetic [26]. Leptina se leagă de un receptor numit OB-R, codat de unele gene ale diabetului, iar una din cele 6 izoforme diferite ale acestui receptor, izoforma OB-RB este exprimată la nivel hipotalamic unde o concentraţie crescută de leptină în ser declanşează prin feed back negativ la nivelul creierului o reacţie de reducere a ingestiei de mâncare şi o creştere a consumului energetic [26, 31, 42]. Leptina este, de asemenea, implicată în imunitate şi reglarea metabolismului glucidic, având efecte periferice pe muşchii scheletului, ficat, pancreas; a fost demonstrat pe şoarecii diabetici obezi că hiperleptinemia a crescut expresia coactivatorului PPAR-γ 1α= Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma, stimulând biogeneza mitocondrială şi transformând adipocitele albe în celule grase oxidate [31]. În cele mai multe cazuri, persoanele cu obezitate au niveluri crescute ale leptinei, corespunzând cu cantitatea de ţesut adipos; se poate afirma, astfel, că nu există defecte de producere a leptinei ci că există un status de rezistenţă legat de căile de semnalizare ale leptinei [16]. Cauzele de rezistenţă la leptină sunt: genetice, epigenetice, dobândite precoce sau dobândite mai târziu în timpul vieţii [16].

TNF-α este o altă citokină inflamatorie ce contribuie la aterogeneză şi care se corelează cu riscul cardiovascular; TNF-α cauzează scăderea diferenţierii celulare, scăderea transducţiei semnalului insulinic, creşterea insulinorezistenţei, creşterea lipolizei şi creşterea acizilor graşi liberi [26, 31]. TNF-α şi adiponectina sunt antagoniste în stimularea factorului kappa B de activare a transcripţiei nucleare; prin această activare, TNF-α induce stresul oxidativ, ce exacerbează procesele patologice privind oxidarea LDL-colesterol, dislipidemie, disglicemie, insulinorezisteţă, hipertensiune arterială, disfuncţie endotelială şi aterogeneză [26, 31, 43]. Mai mult, TNF-α secretat de adipocite este asociat cu expresia MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) în ţesutul adipos subcutanat, aceasta fiind o chemokină cu puternic efect agonist pentru monocite, celule T şi bazofile, şi joacă un rol cheie în recrutarea moconitelor în ateroame [31].

IL-6 determină creşterea diferenţierii preadipocitelor, scăderea transducţiei semnalului receptorului de insulină, creşterea insulinorezistenţei şi creşterea

producției hepatice de proteină C-reactivă. Efectele vasculare ale IL-6 sunt mediate prin creșterea expresiei unor molecule ca E-selectin, ICAM, MCP-1 and VCAM, precum și prin creșterea proliferării și migrării celulelor musculare netede (31), având astel rol în trombogeneză, atât arterială cât și venoasă.

Proteina C reactivă (CRP = C Reactive Protein), un reactant de fază acută, este sintetizată la nivelul ficatului și reglată de citokine în special de IL-6 [26]. S-a observat că la adolescenții tineri fără afecțiuni cardiovasculare dar cu obezitate nivelul de proteină C reactivă este crescut (după ajustarea cofactorilor) [26]. Studii prospective din literatură au arătat că CRP este un bun predictor al evenimentelor coronariene ulterioare, cu puternică corelație cu sindormul metabolic, fiind susținut astfel rolul inflamației în patogeneza cardiovasculară a acestei afecțiuni; studiul JUPITER a demonstrat că reducerea CRP ultrasensibile (hs-CRP) se asociază cu o scădere semnificativă a riscului cardiovascular, chiar la persoane fără sindrom metabolic sau alți factori de risc cardiovasculari [31, 44].

Ghrelina, un peptid produs de stomac este un ligand endogen pentru receptorul secretagog al factorului de creștere (GHS-R), stimulând eliberarea factorului de creștere, cu efecte dovedite recent de scădere a oxidării grăsimilor și creștere a aportului alimentar și a adipozității atunci când este administrată i.v [31].

Obestatina este tot un hormon secretat de stomac, ce are acțiuni contrare gherelinei, suprimând apetitul alimentar, inhibând contracția jejunului și ducând la scădere în greutate; trebuie precizat că atât obestatina cât și ghrelina sunt diferențiate din aceeași genă a ghrelinei [45].

Rezistina, Apelina, Omentina, Aaspina, RBP-4= retinol binding protein 4, cresc insulinorezistența și modulează funcția endoteliului [26].

Chemokinele (MCP-1=Monocyte Chemoattractant Protein-1, CSF=colony stimulating factor, IL-8) promovează recrutarea de monocite circulante la nivelul țesutului adipos, contribuind astfel la perturbarea inflamației cronice [26].

PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) cu efect protrombotic și al hipercoagulabilității la obezi; VEGF (vascular endothelial growth factor și HGF (hepatocyte growth factor) sunt factori de angiogeneză ce acționează de o manieră autocrină și paracrină la nivelul țesutului adipos, dar au și efecte de tip endocrin [26].

Corticoizii, utilizați frecvent în patologiile respiratorii, cresc mărimea adipocitului, cresc insulinorezistența, valoarea glicemiei, a tensiunii arteriale și a lipidelor plasmatice; nivelul 11-β-HDS (hydroxysteroid dehydrogenase) ce catalizează conversia cortizonului inert în cortizon activ este crescut la nivelul țesutului adipos (nu și hepatic) la cei cu obezitate [26].

Hormonii sexuali reglează metabolismul lipidic; nu este încă clar dacă androgenii promovează sau reduc acumularea de grăsime intraabdominală. O mai bună înțelegere a modificărilor moleculare din patogeneza bolilor genetice va îmbunătăți prevenția, diagnosticul și managementul obezității. Un studiu recent a demonstrat că estrogenii inhibă acțiunea PPAR-α în obezitate și dislipidemie [31, 46].

Întru-cât eforturile actuale nu au reușit să controleze creșterea epidemiei obezității, înțelegerea etio- și fiziopatogeniei acesteia ca și un organ endocrin, paracrin și autocrin deține cheia succesului managementului obezității la nivel populațional și individual.

Paradoxul Obezității

Deși consecințele negative ale obezității asupra sănătății populației în general sunt bine susținute de dovezile disponibile, rezultatele în materie de sănătate în anumite subgrupuri par să se amelioreze la o valoare crescută a indicelui masei corporale (IMC), un fenomen cunoscut sub denumirea de paradoxul supraviețuirii în rândul persoanelor obeze [47].

Paradoxul a fost descris pentru prima dată în 1999, la persoane supraponderale și obeze supuse hemodializei, și a fost ulterior constatat la persoane cu insuficiență cardiacă și cu boala arterială periferică, urmând în ultimii ani să se constate acest lucru și în alte boli cronice, cum ar fi Bronhopneumopatia Cronică Obstructivă.

La persoanele cu insuficiență cardiacă, în rândul celor cu un IMC cuprins între 30,0 și 34,9 s-a

înregistrat o mortalitate mai redusă decât în rândul celor cu o greutate normală, mai ales în rândul femeilor. Acest lucru a fost atribuit faptului că, deseori, pacienţii pierd din greutate pe măsură ce devin tot mai bolnavi [47]. Chiar dacă la grade superioare de obezitate (obezitate grad II şi III), prevalenţa şi incidenţa patologiilor cardiovasculare sunt mult mai mari decât la normoponderali, nici chiar după o intervenţie de bypass coronarian nu s-a observat o creştere a mortalităţii la persoanele supraponderale şi obeze [47].

Explicaţia acestui paradox ar putea fi nu aşa paradoxală, „paradoxul obezităţii" fiind datorat în mare parte faptului că persoanele supraponderale şi obeze pe de o parte beneficiază de terapie medicamentoasă înaintea evenimentului acut, pe de altă parte, în situaţia unui eveniment consumptiv având rezerve energetice, contând foarte mult dispoziţia ţesutului adipos precum şi compoziţia corporală a unui subiect (masă adipoasă vs masă musculară), lucruri pe care aprecierea stării de nutriţie prin IMC nu le poate realiza.

Mulţi autori şi studii clinice din ultimii 5 ani contestă existenţa acestui paradox, prin asocierea multor bias-uri în studiile referitoare la paradoxul obezităţii, neexistând motive clare ştiinţifice care să susţină faptul că creşterea în greutate ar fi mai bună din punct de vedere medical decât starea de normopondere [49].

Riscurile şi Complicaţiile Respiratorii ale Obezităţii

Pot fi sistematizate astfel:

- Dispneea cronică la eforturi minime,
- Sindromul de apnee obstructivă în somn,
- Astmul bronşic,
- Bronhopneumopatia cronică obstructivă,
- Sindromul de hipoventilaţie-obezitate (sindrom Pickwick)
- Embolia pulmonară,
- Pneumonia,
- Hipertensiunea pulmonară.

Efectele fiziopatologice ale obezităţii la nivelul aparatului respirator şi asupra patologiilor respiratorii sunt următoarele [50-53]:

- Alterarea mecanică a plămânilor, produsă prin acumularea de ţesut adipos şi citokine adipocitare
- Schimburi gazoase anormale: creşte $PaCO_2$ (presiunea arterială a CO_2), scade PaO_2 (presiunea arterială a O_2), creşte gradientul A-a (Alveolo-arterial), scade DLCO (Difuziunea prin membrana alveolo-capilară a monoxidului de carbon).
- Ventilaţie şi perfuzie anormale
- Scăderea complianţei pulmonare
- Creşterea rezistenţei căilor aeriene
- Scăderea volumelor respiratorii: scad VEMS-volumul expirator maxim în prima secundă- (FEV1-forced expiratory volume in 1 second), capacitatea vitală forţată (forced vital capacity - FVC), capacitatea funcţională reziduală (functional residual capacity-FRC), şi volumul expirator rezidual (the expiratory reserve volume-ERV). Suplimentar, în obezitatea morbidă apare şi o scădere uşoară a volumului rezidual şi a capacităţii totale pulmonare (total lung capacity-TLC).
- Ineficienţa muşchilor respiratori
- Alterarea distribuţiei şi metabolismului medicamentelor.

În afara mecanismelor mai sus menţionate şi bine cunoscute, se mai pot identifica două, din păcate mai puţin studiate încă: inflamaţia sistemică şi disfuncţia endotelială, dovedite şi recunoscute mecanisme fiziopatologice ce apar în obezitate şi suprapondere, dar puţin studiate în ceea ce priveşte interrelaţia obezitate-boli pulmonare.

Astfel, inflamaţia cronică în ţesutul pulmonar este cunoscută a fi asociată cu efecte sistemice, inclusiv cu distrucţia musculară indusă de TNF-ά, citokină proinflamatorie cu valori crescute în obezitate şi suprapondere.

Disfuncţia endotelială este recent studiată în bolile respiratorii, respectiv în Bronhopneumopatia Cronică Obstructivă (BPOC), dar ştiind faptul că disfuncţia endotelială este prezentă precoce în obezitate, mecanismele de afectare pulmonară pot fi suprapozabile, posibil în adiţie la obezi şi supraponderali cu BPOC: inflamaţie vasculară, niveluri crescute de stres oxidativ în vase inducând creşteri ale peroxidării lipidelor şi activare crescută a receptorului pentru produşii finali de glicare, creşterea

mediatorilor și a citokinelor vasosconstrictoare, proinflamatorii și de remodelare vasculară (entelina-1), expresia redusă a mediatorilor ce promovează vasodilatația și homeostazia celulelor endoteliale (oxid nitric și prostaciclină) [54].

Dispneea cronică la eforturi minime, este un simptom frecvent întâlnit la subiecții adulți cu obezitate (40% dintre aceștia), deși mecanismul prin care aceasta apare încă nu este foarte bine definit [53]. Obezitatea afectează direct respirația în timpul efortului fizic prin creșterea consumului de oxigen (VO_2) și a producției de dioxid de carbon (VCO_2), datorate creșterii rezistenței căilor respiratorii [53]. De asemenea, o combinație între modificările centrului ventilației și a mecanicii respiratorii contribuie la apariția dispneei cronice la subiecții obezi [55].

Sindromul de apnee în somn tip obstructiv, este cea mai cunoscută, studiată și prevalentă patologie în legătură cu creșterea în greutate, respectiv cu obezitatea și supraponderea. Riscul de a dezvolta sindrom de apnee obstructivă în somn (SASO) crește cu creșterea IMC-ului, indivizii cu obezitate morbidă având risc de SASO de 55-90% [52, 56]. Obezitatea contribuie la creșterea pasivă a presiunii mecanice, ce contribuie la obstrucția căilor aeriene prin creșterea depozitelor grase din jurul țesuturilor moi ale gâtului și limbii, crescând presiunea intraluminală critică la nivelul faringelui, contribuind la colabarea căilor aeriene [57]. De asemenea, gradul înalt de obezitate contribuie la accentuarea hipoxemiei nocturne la subiecții cu SASO, datorată în principal creșterii necesarului de oxigen. În timpul apneei, pacienții obezi desaturează mai rapid decât normoponderalii [58]. Obezitatea este responsabilă pentru aproximativ 30%-50% din variabilitatea indexului de apnee-hipopnee (IAH) [59]. Numeroase studii longitudinale au demonstrat că, creșterea în greutate agravează IAH, ce conferă severitatea SASO [52]. Din păcate, nu s-a constatat și inversa proporționalitate, respectiv scăderea în greutate nu este întotdeauna corelată cu scăderea proporțională a IAH [52].

Astmul bronșic. Ultimele decade au dovedit o incidență crescută a ambelor patologii-obezitate și astm bronșic- în toată lumea, ceea ce sugerează că cele două patologii au o verigă etiopatogenetică comună [51]. Studiile ultimilor ani, atât retrospective cât și prospective, arată o creștere a incidenței astmului bronșic în rândul subiecților supraponderali și obezi.Într-o metaanaliză, Beuther și Sutherland au demonstrat că prevalența astmului este mai mare cu 38% la supraponderali și cu 92% la obezi, neexistând diferențe pe sexe [60]. Mai mult, scăderea importantă în greutate se asociază cu scăderea severității și îmbunătățirea simptomelor astmului bronșic, scade necesarului utilizării medicației tipice și se constată o creștere a parametrilor funcționali pulmonari, inclusiv fluxul expirator de vârf (peak expiratory flow -PEF), volumul maxim expirat în prima secundă (forced expiratory volume in 1 s-FEV1) și capacitatea vitală forțată [51]. IMC-ul nu influențează numărul eozinofilelor și nici nivelul de IgE, astfel, în lipsa unei corelații demonstrate între inflamația cronică existentă în obezitate și inflamația căilor aeriene, cea mai bună corelație etiopatogenetică între cele 2 patologii este prin afectarea mecanismului ventilator în obezitate [52]. Inflamația sistemică asociată obezității poate contribui în schimb la lipsa sensibilității subiecților obezi astmatici la terapia cu glucocorticoizi, obezii având citokinele inflamatorii crescute (IL-6, IL-8, TNF-α) [52]. O nouă ipoteză etiopatogenetică a fost relevată anul trecut (2019) de către cercetători australieni și anume, țesutul adipos este prezent în grosimea peretelui căilor aeriene, fiind în relație directă cu IMC-ul, grosimea peretelui și numărul celulelor inflamatorii, explicând astfel și creșterea prevalenței astmului bronșic la supraponderali și obezi, dar și exacerbarea simptomelor la aceștia [61].

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) și obezitatea împart un complex de similitudini, așa cum am prezentat și mai sus, care apar în fiecare din cele două patologii: deteriorarea funcției pulmonare, hipoxie, inflamație sistemică, stres oxidativ crescut [52]. Cea mai bună asociere a acestor mecanisme se observă la pacienții ce au concomitent BPOC, obezitate și SASO (sindrom de overlap), ce prezintă datorită hipoxemiei și hipercapniei exacerbate atât diurn cât și nocturn, o exacerbare a sistemului simpatic nervos cu creșterea concomitentă a riscului cardiometabolic și a morbimortalității

generale [52]. Un studiu epidemiologic efectuat pe 650 000 de pacienți a relevat faptul că prevalența obezității era mai mare la subiecții cu BPOC decât la cei fără BPOC (24.6% vs 17.1%) [54]. Există o prevalență mare a obezității și supraponderii la subiecții cu BPOC stadiile GOLD 1 și 2, comparativ cu populația generală, dar există un IMC mai mic la subiecții cu BPOC moderat și sever-stadiile 3 și 4 [51, 52]. În BPOC-obezitate, gradul mic cronic de inflamație sistemică și hipoxemie arterială au fost asociate cu scăderea masei musculare tisulare, o scădere a capacității oxidative musculare, un shift între fibrele musculare de tip 1 cu cele de tip 2 și o reducere a performanței musculare respiratorii [52]. Interacțiunile suprapondere-obezitate-BPOC sunt complexe și adiționale, iar studii viitoare sunt necesare pentru elucidarea etiopatogeniei în cazul acestei asocieri. Despre „paradoxul obezității" în BPOC am vorbit pe larg mai sus, fiind necesare studii viitoare dacă acest paradox chiar există.

Sindromul de hipoventilație-obezitate (sindrom Pickwick). Este o condiție comună la subiecții obezi (definită de triada obezitate+hipoventilație diurnă+tulburări respiratorii în somn), mai ales la cei cu obezitate supermorbidă (IMC ≥ 50 kg/m^2), cunoscută de foarte mulți ani, caracterizată prin hipoxemie și hipercapnie, cauza nefiind exact elucidată, cei mai mulți cercetători crezând că este vorba despre un defect al centrului de control cerebral al ventilației, la care se asociază efectul mecanic al țesului gras pe peretele toracic și hipoleptinemia și/sau leptinrezistența [52, 53, 62, 63]. Prevalența sindromului hipoventilație-obezitate (SHO) se estimează a fi de 8,5% la subiecții cu SASO și 19-31% la obezi, fiind mai prevalent la femei, mai ales la cele în postmenopauză [53]. Pacienții cu SHO au o necesitate mult mai mare decât cei fără această patologie de îngrijire într-o unitate de terapie intensivă (40% vs 26%), mai mult timp de spitalizare (19% vs 2%) și de necesitate de ventilație mecanică, având un risc de mortalitate de 2,5x mai mare în primele 18 luni de la diagnostic comparativ cu obezii fără SHO [51, 64].

Embolia pulmonară. Obezitatea este un factor de risc major pentru trombembolia venoasă, riscul crescând direct proporțional cu creșterea IMC, fiind de 2.5x mai mare la subiecții cu obezitate decât la normoponderali pentru tromboză venoasă profundă și de 2.21x mai mare pentru embolie pulmonară [51, 53]. De asemenea, riscul de a face un episod de trombembolie venoasă este mai mare la femeile obeze decât la bărbații obezi [53]. Mai mult, obezitatea devine factor de risc pentru recurența trombemboliei venoase, o dată cu oprirea terapiei anticoagulante [53].

Pneumonia. Datele privind riscul de infecție pulmonară și creșterea în greutate sunt destul de dificil de obținut, cuantificat și mai ales de stabilit cu exactitate veriga etiopatogenetică, datorită primordial etiologiei diferită a pneumoniilor, la obezi putând fi bacteriană, virală dar și chimică, prin aspirare. Un mare studiu populațional prospectiv a relevat faptul că în rândul bărbaților nu a existat o corelație directă între IMC și riscul relativ de pneumonie comunitară, iar în rândul femeilor a arătat o corelație liniară între IMC și riscul de a dezvolta pneumonie comunitară, riscul relativ de pneumonie comunitară fiind de 2.22x mai mare la obeze decât la normoponderale [51]. Datorită secreției endocrine și autocrine modulată de țesutul adipos, indiferent de agentul microbian implicat în infecție, precum și datorită unei imunități modificate observată la subiecții obezi, asociate cu alte comorbidități asociate obezității ca boala cronică de rinichi, diabetul zaharat tip 2, politerapia, dozarea inadecvată a antibioticelor precum și disfuncția respiratorie, sunt în mare parte mecanismele prin care obezii sunt mult mai susceptibili la infecții respiratorii decât normoponderalii [50]. Modificarea semnalului celular, a metabolismelor și a răspunsului trombogenic reprezintă alte posibile mecanisme pentru creșterea riscului și a severității infecților la obezi [50]. Mai mult de jumătate din pacienții cu SASO au tulburări de deglutiție, care asociate cu absența reflexului de tuse în timpul somnului REM și a prezenței bolii de reflux gastroesofagian, duc la o creștere a riscului de aspirație și de pneumonie de aspirație dar și comunitară la subiecții obezi cu SASO. Evidența legăturii între obezitate și infecțiile respiratorii virale s-a realizat în timpul celor două mari pandemii, cu virusul gripal influenza A H1N1 din 2009 și cu virusul SARS-CoV2 din

2019-2020, multe mecanisme fiziopatologice fiind incriminate: existența comorbidităților, prezența inflamației sistemice și implicit endoteliale cronice, disfuncția endotelială, preafectarea imunității, scăderea complianței peretelui toracic, alterarea ventilației și perfuziei, ineficiența mușchilor respiratorii, anomalii gazometrice preexistente, alterarea distribuției și metabolismului medicamentelor. La fel de important este faptul că răspunsul la vaccinul antigripal poate fi influențat de către obezitate, titrul anticorpilor anti-influenza fiind mai mic la subiecții obezi, corelație inversă cu IMC-ul [50]. De precizat, de asemenea, faptul că doza de oseltamivir (terapie încă dezbătută în privința eficienței împotriva virusului influenza) nu trebuie să fie ajustată în funcție de greutatea corporală [50].

Hipertensiunea pulmonară. Hipertensiunea pulmonară primară, o dată apanajul femeilor tinere, apare tot mai frecvent în patologia femeilor supraponderale și obeze în postmenopauză, însă o relație de cauzalitate directă încă nu este stabilită [65]. În schimb, mai multe studii au arătat o puternică asociere între SASO și hipertensiune pulmonară, cel mai probabil datorită hipoxemiei, hipercapniei și creșterii activității simpatice [51, 66]. Mai mult, obezitatea înrăutățește starea clinică a celor cu hipertensiune pulmonară, aducând plus de alterare a funcției ventriculului drept prin scăderea mecanicii respiratorii [51]. Legătura hipertensiunii pulmonare cu obezitatea include: sindromul de apnee obstructivă în somn, sindromul de obezitate-hipoventilație, utilizarea medicamentelor anorexigene, cardiomiopatia, boala venoasă trombembolică, disfuncția endotelială și hiperuricemia [67]. Date recente arată că obezitatea este independent asociată cu hipertensiunea pulmonară, dar că la acei subiecți ce au hipertensiune pulmonară pre sau postcapilară, obezitatea este asociată cu un risc mai mic de mortalitate generală [68]. Evident, sunt necesare studii viitoare pentru elucidarea legăturii exacte între obezitate și hipertensiune pulmonară.

Managementul obezității

În managementul obezității, respectiv în strategia controlului greutății în primul rând trebuie să avem acordul pacientului de a discuta despre greutatea lui, apoi să îl conștientizăm de riscurile medicale ale acestei entități.

Managementul obezității cuprinde abordarea psihocomportanemtală, cea terapeutică medicamentoasă, precum și cea bariatrică-chirurgicală.

Abordarea psihocomprotamentală include schimbarea stilului de viață [69]:

- Efort fizic zilnic sau în majoritatea zilelor de 30-60 minute, ceea ce duce inițial doar la o scădere minimă în greutate și a depozitelor adipoase, dar îmbunătățește semnificativ parametrii cardiometabolici și contribuie semnificativ la menținerea greutății corporale după atingerea obiectivului de scădere în greutate;
- Schimbarea comportamentului de a mânca: redefinirea produselor, a mărimii porților, renunțarea la consumul de băuturi dulci și la consumul de alimente tip fast-food, mese la ore regulate. Trebuie limitată ingestia de grăsimi saturate, a consumului de sare și dulciuri procesate, precum și a băuturilor alcoolice, mai ales a celor bogate caloric.

Farmacoterapia este recomandată la subiecți cu IMC ≥ 27 kg/m^2 și care au asociați alți factori de risc sau o comorbiditate asociată obezității sau la subiecți cu IMC ≥ 30 kg/m^2 la care nu s-a ajuns la o scădere mai mare de 0.5 kg/săptămână după schimbarea stilului de viață adecvat (Liraglutidă 3 mg, Naltrexone bupoprion, Orlistat) sau în caz de menținere a greutății corporale obținute după schimbarea stilului de viață (Liraglutidă 3 mg, Orlistat) [69].

Orlistatul, valabil și în România, este un inhibitor selectiv potent al lipazei pancreatice, reducând astfel digestia intestinală a grăsimilor. Doza indicată este de 60mg x2/zi. Se administrează înainte de mese. Efectul advers cel mai neplăcut este creșterea eliminării fecale de grăsimi, neputând fi contralată sfincterian. Poate cauza scăderea vitaminelor liposolubile, fiind necesare administrarea concomitentă a acestora.

Naltrexona-Bupropion, nu se găsește pentru comercializare în România, este o combinație de două medicamente cu acțiune centrală, bupropiona fiind utilizată pentru terapia depresiei și a adicției de a fuma, iar naltrexona este un antagonist de receptor opioid, utilizat pentru tratarea dependenței de alcool și de opioide. A fost aprobat și utilizat în Statele Unite

ale Americii din 2012, iar în Europa din 2016, doza recomnadată fiind de 16 mg naltrexonă/180 mg bupropion, de două ori/zi. Efecte adverse posibile: greţuri, cefalee, ameţeli, insomnii.

Liraglutida este un agonist injectabil de GLP-1R, fiind utilizat în terapia modernă a diabetului zaharat de tip 2, având ca acţiune supresarea apetitului alimentar. Aprobat în Statele Unite ale Americii din noiembrie 2014 și în Europa din martie 2015 în doză de 3mg, doză unică zilnică. Este acum comercializată și în România, dar numai în doza antidiabetică, deocamdată. Liraglutida este în general bine tolerată, având ca efecte adverse posibile greţuri și vărsăturile, un dezavantaj fiind faptul că se adminstrează doar sub formă injectabilă.

Terapia bariatrică se ia în considerare ca și opţiune terapeutică la acei subiecţi cu IMC ≥ 40 kg/m^2 sau IMC ≥ 35 kg/m^2 ce au cel puţin o comorbiditate legată de obezitate [69]. De asemenea, terapia bariatrică ar trebui luată în considerare la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 și obezitate grad I în ciuda managementului psihocomportamental și terapeutic optimal. Alegerea tipului de intervenţie bariatrică (gastrectomie sleeve, by-pass gastric sau switch duodenal) trebuie decisă de o echipă de medici, în acord cu comorbidităţile și nevoile fiecărui pacient în parte, precum și a experienţei echipei chirurgicale. Ce este iarăși important de menţionat, este etapa prechirugicală în care o evaluare cuprinzătoare medicală, psihologică, nutriţională trebuie să selecteze pacienţii la care li se poate face această terapie bariatrică. De asemenea, oprirea fumatului înainte de intervenţie poate reduce riscul perioperator și postoperator de complicaţii. Mai mult, ar fi indicat să se efectueze preoperator screeningul și terapia Sindromului de Apnee Obstructivă în Somn, cu indicaţie electivă la acei subiecţi simptomatici pentru această patologie [69].

Concluzii

Creșterea în greutate, exprimată prin suprapondere și obezitate, reprezintă cu siguranţă un factor de risc dovedit în etiopatogenia bolilor respiratorii, precum și ca factor agravant al patologiilor deja existente, cu asocierea unui slab răspuns la terapie.

De aceea, profilaxia obezităţii atât primară, dar și secundară și terţiară, trebuie să reprezinte un obiectiv avut în vedere în managementul oricărei boli respiratorii.

BIBLIOGRAFIE

1. Alexescu T, Motocu M, Negrean V, Ţărmure S, Lencu M. Obezitatea și Sindromul metabolic. Epidemiologie și etiopatogenie. Clujul Medical. 2009;3:353-359
2. WHO Media Center. In press. Available online at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/ Updated: January 2015
3. James PT, Rigby N, Leach R; International Obesity Task Force. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2004;11(1):3-8
4. O'Riordan M. Global Obesity Rising, But Blood-Pressure and Cholesterol trends Suggest Some Good News. Heartwire, Medscape, 2011. Article in press, available online at: http://www.medscape.com/viewarticle/736886
5. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9•1 million participants. Lancet 2011; 377: 557-567
6. CDC. Overweight and Obesity: adult overweight and obesity. 2014. Available online at: http://www.cdc.gov/obesity/adult/index.html
7. Website: www.who.int Access online at: octomber 2018
8. CDC. Overweight and Obesity: adult overweight and obesity. 2020. Available online at: https://www.cdc.gov/obesity/adult/index.html. Accesat online: octombrie 2020
9. Studiul ORO. In press. Date valabile online la: http://www2.cmb.ro/stire.php?id=1769. Noiembrie 2015
10. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. Obesity Facts.2008;1(2):106-116
11. Lemmens HJ, Brodsky JB, Bernstein DP. Estimating ideal body weight - a new formula. Obes. Surg. 2005; 15:1082-1083
12. Han TS, Sattar N., Lean M. ABC of obesity: assessment of obesity and its clinical implications. BMJ, 2006; 333 (7570): 695-698
13. Available online at: www.cardiometabolic-risk.org/the-concept-of-cmr, 2011
14. Cornier MA, Deprés JP, Davis N, et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011; 124(18):1996-2019
15. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Grundy SM. The IDF consensus worldwide definition of the METABOLIC SYNDROME, 2006. Available online at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf
16. Carte: Hâncu N, Roman G, Vereșiu IA. Diabetul zaharat, Nutriţia și Bolile Metabolice, Tratat 2, Ed. Echinox, Cluj Napoca, 2010; 19-130, 451-495, 549-618
17. Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. J Clin Epidemiol. 2008; 61(7):646-53
18. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27.000 participants from 52 countries- a case control study. Lancet. 2005;366(9497):1640-9
19. Haigh C, Shephard V, Brown J, Goldie C. Obesity -bridging the theory practice gap: From measurement and holistic intervention development to practice implementation. Cambridge University. Oral presentation. 2010
20. Fields DA, Goran MI, McCrory MA. Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review. Am J Clin Nutr. 2002;75(3):453-67

21. Bosy-Westphal A, Geisler C, Onur S, Korth O, Selberg O, Schrezenmeir J, Müller MJ. Value of body fat mass vs anthropometric obesity indices in the assessment of metabolic risk factors. Int J Obes (Lond). 2006;30(3):475-83

22. Ritchie CB, Davidson RT. Regional body composition in college-aged Caucasians from anthropometric measures. Nutrition & Metabolism. 2007;4:29

23. Kim SK, Kim HJ, Hur KY, et al. Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases. Am J Clin Nutr. 2004;79(4): 593-599

24. Ciortea R, Mihu D, Costin N, et al. Utility of Ultrasound Evaluation of Intraperitoneal Fat in Correlation with Endometrial Cancer. Applied Medical Informatics. 2011;28(1):37-44

25. Padwal RS, Pajewski MN, Allison DB, Sharma AM. Using the Edmonton obesity staging system to predict mortality in a population-representative cohort of people with overweight and obesity. CMAJ. 2011;183(14): E1059-E1066

26. Alexescu TG, Bordea IR, Cozma A, Rajnoveanu R, Buzoianu AD, Nemes RM, Tudorache SI, Boca BM, Todea DA. Metabolic Profile and the Risk of Early Atherosclerosis in Patients with Obesity and Overweight. REV.CHIM. (Bucharest). 2019;70(10): 3627-33

27. Carte: Duncea I, Blendea MC. Obezitatea. Corelații endocrino-metabolice. Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1999:42-45

28. Blüher M, Engeli S, Klöting N, et al. Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity. Diabetes. 2006;55:3053-3060

29. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Yiegler O, Rossner. S., Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study, Lancet. 2005; 365:1389-1397

30. Engeli S, Böhnke J, Feldpausch M, et al. Activation of the Peripheral Endocannabinoid System in Human Obesity. Diabetes, 2005; 54(10): 2838-2843

31. Iqbal O. Endocannabinoid System and Pathophysiology of Adipogenesis: Current Management of Obesity. Personalized Medicine, 2007; 4(3): 307-319

32. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Madrid JA, Chronobiology and Obesity: The Orchestra Out of Tune. Clin Lipidology, 2010; 5(2):181-188

33. Di Milia L, Mummery K. The association between job related factors, short sleep and obesity. Ind Health., 2009;47(4):363-8

34. Van Cauter E, Knutson K. Sleep and the epidemic of obesity in children and adults. Eur J Endocrinol. 2008; 159(S1): S59-S66

35. Gangwish JE. Epidemiological evidence for the links between sleep, circadian rhythms and metabolism. Obes Rev. 2009, S2:37-45

36. Bays HE. Adiposopathy: Is „Sick Fat" a Cardiovascular Disease?. J Am Coll Cardiol 2011;57:2461-73

37. Xavier Pi-Sunyer F. The Obesity Epidemic: Pathophysiology and Consequences of Obesity. Obesity Research, 2002; 10 (S2): 97S-104S

38. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and Cardiovascular Disease. Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2006; 26: 968-976

39. Kode JA, Mukherjee S, Joglekar MV, Hardikar AA. Mesenchymal stem cells: immunobiology and role in immunomodulation and tissue regeneration. Cytotherapy. 2009; 48(10):1185-9

40. Barb D, Williams CJ, Neuwirth AK, Mantzoros CS. Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. Am J Clin Nutr, 2007; 86:858-866

41. Jay MA, Ren J. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR). in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus, Current Diabetes Reviews, 2007; 3 (1):33-39

42. Alexis Biochemicals, Product Newsletter. Adipokines and related products, 2006. Available online at: http://www.biolinks.co.jp/pdf/AMA.pdf

43. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. Obes Res. 2004;12(2):180-186

44. Michael O'Riordan. JUPITER hits New Orleans: Landmark study shows statins benefit healthy individuals with high CRP levels. 2008. Available online at: http://www.theheart.org/article/917181.do.

45. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, et al. Obestatin, a Peptide Encoded by the Ghrelin Gene, Opposes Ghrelin's Effects on Food Intake. Hsueh Science, 2005:996-999

46. Jeong S, Yoon M. Inhibition of the actions of peroxisome proliferator-activated receptor a on obesity by estrogen. Obesity. 2007;15(6):1430-1440

47. Amundson DE, Djurkovic S, Matwiyoff GN. The obesity paradox. Crit Care Clin. 2010 Oct; 26(4):583-96

48. Hainer V, Hainerova IA. Obesity Paradox Does Exist. .DIABETES CARE.2013; 36: SUPPLEMENT 2

49. EDITORIAL. The 'obesity paradox' may not be a paradox at all. International Journal of Obesity. 2017;41:1162-1163

50. Fernandez C, Manuel A. Obesity, respiratory disease and pulmonary infections. Ann Res Hosp. 2017;1:38-47

51. Murugan AT,Sharma G. Obesity and respiratory diseases. Chronic Respiratory Disease. 2008; 5:233-242

52. Zammit C, Liddicoat H, Moonsie I, Makker H. Obesity and respiratory diseases. International Journal of General Medicine. 2010;3:335-343

53. Mafort et al. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. Multidisciplinary Respiratory Medicine. 2016;11:28-38

54. Polverino F, Celli BR, Owen CA. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs?. Pulm Circ. 2018; 8(1): 1-18

55. Currow DC, Dal Grande E, Sidhu C, et al. The independent association of overweight and obesity with breathlessness in adults: a cross-sectional, population-based study. Eur Respir J. 2017; 50: 1700558

56. Todea D, Herescu A, Rosca L. Obstructive Sleep Apnea Syndrome - a matter of public health. Transylvanian Review Of Administrative Sciences. 2012; 37E:186-201

57. Patil SP, Schneider H, Marx JJ, Gladmon E, Schwartz AR, Smith PL. Neuromechanical control of upper airway patency during sleep. J Appl Physiol. 2007;102:547-556

58. Sato M, Suzuki M, Suzuki J, et al. Overweight patients with severe sleep apnea experience deeper oxygen desaturation at apnoeic events. J Med Dent Sci. 2008;55:43-47

59. Mokhlesi, Gozal. Update on sleep medicine 2009. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:545-549

60. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:661-666

61. Elliot JG, Donovan GM, Wang KCV, Green F, James AL, Noble PB. Fatty Airways: Implications for Obstructive Disease European Respiratory Journal. 2019; DOI: 10.1183/13993003.00857-2019

62. Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, et al. Evaluation and management of obesity hypoventilation syndrome. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(3):e6-e24

63. Marik PE, Desai H. Characteristics of patients with the "malignant obesity hypoventilation syndrome" admitted to an ICU. J Intensive Care Med 2013;28:124-30

64. Nowbar, S, Burkart, KM, Gonzales, R, Fedorowicz, A, Gozansky, WS, Gaudio, JC, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. Am J Med.2004;116:1-7

65. Taraseviciute, A, Voelkel, NF. Severe pulmonary hypertension in postmenopausal obese women. Eur J Med Res.2006;11:198-202

66. Blankfield, RP, Tapolyai, AA, Zyzanski, SJ. Left ventricular dysfunction, pulmonary hypertension, obesity, and sleep apnea. Sleep Breath.2001;5:57-62

67. Friedman SC, Andrus BW. Obesity and Pulmonary Hypertension: A Review of Pathophysiologic Mechanisms. J Obes.2012;2012:505274

68. Frank RC et al. Obesity Is Associated With Pulmonary Hypertension and Modifies Outcomes. JAHA.2020;9(5):1-9

69. Obesity in adults: a clinical practice guideline. CMAJ 2020;192:E875-91. doi: 10.1503/cmaj.191707

39

INTERVENȚII NUTRIȚIONALE ÎN PATOLOGIA RESPIRATORIE

Georgeta Inceu, Gabriela Roman

Introducere în context

Terapia medicală nutrițională reprezintă o componentă importantă în managementul multifactorial al bolilor, iar dieta și nutriția au fost recunoscute drept factori contribuabili modificabili în dezvoltarea și progresia bolilor cronice respiratorii [1]. Dovezi din literatură sugerează importanța aportului nutrițional în bolile pulmonare obstructive, cum ar fi astmul bronșic și bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), influența alimentației manifestându-se încă din perioada timpurie a vieții, atât în dezvoltarea bolii cât și în evoluția acesteia [2]. Și, deși managementul farmacologic rămâne elementul de bază în tratamentul bolilor respiratorii, rolul adjuvant al nutriției în prevenția și progresia patologiilor respiratorii nu poate fi ignorat.

Bronhopneumopatia obstructivă cronică

Fenotipuri metabolice și profil de risc nutrițional în boala pulmonară obstructivă cronică

Greutatea și compoziția corporală au un impact important asupra progresiei BPOC. Trebuie subliniat faptul că majoritatea studiilor iau în considerare indicele de masă corporală (IMC) mai degrabă decât compoziția corporală, ceea ce poate duce la o interpretare nu foarte exactă a statusului nutrițional al unei persoane.

Mai multe studii au raportat că un IMC scăzut este un factor de risc independent pentru mortalitate la persoanele cu BPOC [3], pragul de 21 Kg/m^2 fiind considerat punct de inflexiune, înregistrându-se o creștere a mortalității sub aceasta valoare [4]. Prevalența pacienților subponderali cu BPOC variază între 3% și 19% pentru cei cu IMC ≤ 18,5 kg/m^2 [5] și este de 22% în rândul celor cu un IMC este mai mic 21 kg/m^2 [6]. Această prevalență crește odată cu severitatea bolii [7] și asocierea cu IMC-ul este mai puternică la pacienții cu forme severe de BPOC.

Un procent scăzut de masă musculară trebuie considerat un predictor independent de mortalitate și nu un mecanism adaptiv de reducere a cheltuielilor metabolice bazale. Pierderea involuntară în greutate va conduce la malnutriție care se poate instala indiferent de greutatea corporală și, frecvent, odată cu agravarea bolii, se instalează cașexia pulmonară.

Deoarece scăderea în greutate sau o reducere ponderală bruscă se corelează negativ cu evoluția bolii în sine, supraponderea sau obezitatea au fost considerate ca având rol de protecție împotriva BPOC,

fiind evaluate și analizate în acest sens. Corelația între IMC și rata de supraviețuire este semnificativ influențată de stadiul BPOC. În formele ușoară și moderată, riscul cel mai redus de mortalitate s-a înregistrat la indivizii cu greutate normală și la cei supraponderali, în timp ce în stadiile severe de BPOC mortalitatea a fost mai mică la cei cu IMC mare [8]. Aceste date sugerează faptul că în bolile pulmonare obstructive ar putea fi prezent așa-numitul „paradox al obezității" care poate fi evident mai degrabă în cazul pacienților cu obstrucție bronșică severă [9].

Dar majoritatea studiilor sugerează că supraponderea și nu obezitatea ar fi asociată cu un risc mai redus de mortalitate la pacienții cu BPOC [3, 6]. O ipoteză importantă este aceea că și creșterea masei grase, nu doar pierderea masei musculare, reprezintă un precursor cheie în instalarea limitării funcționale pulmonare și că acest proces survine timpuriu în evoluția bolii la persoanele cu BPOC comparativ cu populația generală [10]. Este universal acceptat faptul că obezitatea contribuie la apariția și altor afecțiuni respiratorii, cum ar fi astmul bronșic, sindromul de apnee în somn, embolia pulmonară și sindromul de hipoventilație [11]. Mai mult decât atât, adipozitatea viscerală a fost asociată cu un risc cardiovascular crescut la pacienții cu BPOC [12]. În consecință, statusul nutrițional reprezintă un pion important și un factor determinant în evoluția BPOC [13].

Consumul energetic în boala obstructivă pulmonară

La persoanele sănătoase, 60-70% din necesarul energetic zilnic este reprezentat de metabolismul bazal [14]. La pacienții cu BPOC rata metabolică bazală s-a dovedit a fi cu 15-20% mai ridicată datorită unui consum energetic suplimentar necesar efortului respirator ridicat [15]. Consumul energetic total este crescut la pacienții cu BPOC din cauza suprasolicitării mecanice și ineficienței metabolice induse de hipoxemie care, împreună cu inflamația sistemică și stresul oxidativ pot fi factori determinanți în alterarea stării metabolice, aceasta la rândul ei influențând mai departe aportul alimentar [16]. Un management corect al BPOC poate reduce cheltuiala energetică conducând la îmbunătățirea hiperinflației și eficientizarea procesului mecanic respirator. Consecința ar fi reducerea necesarului de oxigen pentru efortul respirator și o disponibilitate mai ridicată a oxigenului pentru țesuturile periferice cu ameliorarea hipoxemiei [17]. Referitor la estimarea necesarului caloric la persoanele cu BPOC, nu există un consens în acest sens, dar mai multe studii clinice au sugerat un aport caloric egal cu 30 kcal/kg corp, sau cel rezultat din multiplicarea metabolismului bazal cu 1,7 [18], fiind însă esențială o abordare individualizată și adaptată.

Rolul alimentelor și nutrienților în BPOC și funcția respiratorie

Inflamația și stresul oxidativ reprezintă procese cheie implicate în fiziopatologia bolilor obstructive pulmonare. Creșterea producției de radicali liberi de oxigen (ROS) și de specii reactive de azot (RNS) împreună cu o apărare antioxidantă deficitară pot induce răspunsuri inflamatorii prin activarea factorilor de transcripție redox-sensibili (factorul nuclear Kappa B (NF-κB)) și inducerea autofagiei [19]. În special, NF-κB joacă un rol crucial în starea inflamatorie cronică caracteristică BPOC, reglând expresia genelor pentru mediatorii pro-inflamatori (IL-1, IL-6, IL-8, proteina chemotactică monocitară 1, TNF-α). La pacienții fumători cu BPOC s-a înregistrat un nivel ridicat al celulelor epiteliale NF-κB-pozitive și al macrofagelor, acesta fiind corelat pozitiv cu gradul de limitare al fluxului respirator [20]. Prin urmare, interrelația dintre nutrienți și funcția pulmonară se consideră a fi mediată, cel puțin parțial, prin mecanisme antiinflamatorii și antioxidante.

Dar, în plus față de efectul direct de reducere a inflamației și a stresului oxidativ, de stimulare a imunității și ameliorare a disfuncțiilor metabolice, factorii nutritivi și dietetici pot acționa prin inducerea de modificări asupra microbiotei intestinale, care poate influența mai departe sistemul imunitar, inflamația sistemică și reacțiile metabolice prin producerea de metaboliți activi sistemic, cum ar fi acizii grași cu lanț scurt derivați din fermentarea fibrelor (SCFA) (butirat, propionat și acetat) sau N-oxid de trimetilamina derivată din carnitină sau colină (TMAO). Studiile efectuate până la ora actuală au arătat că dietele bogate în alimente de origine vegetală, cum ar fi dieta mediteraneeană (bogată în fi-

bre), pot modela compoziția microbiotei intestinale, astfel încât să crească nivelurile circulante ale SCFA antiinflamatorii, în timp ce dietele bogate în alimente de origine animală, cum ar fi dieta occidentală (cu un aport ridicat de carne și preparate din carne cu un conținut crescut de carnitină și colină, gălbenuș de ou, lactate grase) au fost asociate cu niveluri crescute de TMAO proinflamatorie, fiind corelate cu un risc mai mare de instalare a proceselor aterosclerotice, a bolilor cardiovasculare și, în consecință cu o mortalitate ridicată [21]. Un concept emergent referitor la rolul potențial terapeutic al dietei este axa intestin-plămân, conform căruia modularea microbiomului intestinal poate influența sistemul respirator [22]. În acest sens, s-a demonstrat că aportul crescut de fibre alimentare poate exercita un rol de protecție împotriva bolilor inflamatorii pulmonare prin nivelul crescut de SCFA din fluxul sistemic [23]. În plus, nivelul ridicat de TMAO circulante a fost asociat cu creșterea mortalității de orice cauză la pacienții cu BPOC [24]. Sunt necesare, cu siguranță, studii suplimentare pentru a confirma această ipoteză conform căreia modularea axei intestin-plămân prin intermediul nutriției ar avea un impact benefic asupra funcției pulmonare și asupra riscului sau progresiei BPOC.

Alimente cu rol antiinflamator și antioxidant: fructele și legumele

Evidențe epidemiologice consistente au raportat efecte potențial benefice ale unui aport ridicat de factori nutritivi cu rol antioxidant (vitamine și non-vitamine) și de alimente bogate în antioxidanți, în principal fructe proaspete, tari (cum ar fi merele) și, într-o măsură mai mică, legume, asupra funcției pulmonare și simptomelor de BPOC [25], scăderea funcției pulmonare [26] și incidenței BPOC. Fructele și legumele conțin niveluri crescute de antioxidanți, cum ar fi vitaminele C și E, carotenoizi și flavonoizi, care ar putea explica efectele benefice asupra funcției respiratorii. Astfel, un aport crescut de vitamina C a fost asociat cu valori mai ridicate ale debitului expirator maxim în prima secundă (FEV1) și cu o rată mai scăzută de declin a FEV1 după o perioadă de urmărire de 9 ani [27]. Efectele protectoare asupra funcției pulmonare au fost descrise și pentru vitaminele E, A, D, carotenoizi și flavonoide [26], susținând astfel ipoteza antioxidantă. S-a demonstrat, de asemenea, că aportul crescut de legumele și ulei de măsline, bogate în antioxidanți și vitamina E, s-a corelat invers cu markerii serici ai stresului oxidativ [28].

Cerealele integrale și fibrele alimentare

Rezultatele din studiile observaționale au raportat un efect benefic independent al unui aport crescut de cereale integrale asupra funcției pulmonare și mortalității prin boli respiratorii cronice [29]. Cerealele integrale sunt bogate în acizi fenolici, flavonoizi, acid fitic, vitamina E, seleniu și acizi esențiali, care pot contribui în mod complementar sau sinergic la efectele pozitive documentate ale fibrelor alimentare asupra bolilor respiratorii, precum și a celor non respiratorii.

O parte din efectul protector al cerealelor integrale, precum și al fructelor și legumelor este atribuibil proprietăților antioxidante și antiinflamatorii conferite de conținutul bogat în fibre. Într-adevăr, datele epidemiologice au indicat faptul că aportul de fibre este asociat cu niveluri serice mai scăzute ale proteinei C reactive și citokinelor pro-inflamatorii (IL-6, TNF- α) și cu un nivel mai ridicat de adiponectină, o adipocitokină cu proprietăți antiinflamatorii care crește sensibilitatea la insulină [30].

Omega 3

Deși subiectul este încă unul intens analizat, datele disponibile până la ora actuală confirmă rolul pozitiv al acizilor grași polinesaturați (PUFA) în procesul inflamator cronic specific bolilor obstructive pulmonare [1]. S-a demonstrat că un aport alimentar crescut de ALA (acid α-linolenic, un acid gras esențial, cu rol antiinflamator) a fost asociat cu niveluri mai scăzute de TNF-α, în timp ce o ingestie ridicată de AA (acid arahidonic, acid gras omega-6 proinflamator) a fost corelată cu concentrații mai mari de IL-6 și PCR (proteina C reactivă) [31]. Valorile ridicate ale DHA (acid docosahexaenoic, un acid gras polinesaturat de tip omega-3) s-au dovedit a fi utile în reducerea riscului de apariție a BPOC și, având prin urmare, rol preventiv în instalarea afecțiunilor inflamatorii cronice pulmonare [32].

Vitamina D

Rezultatele mai multor studii clinice au sugerat că pacienții cu BPOC și un nivel de vitamina D mai mic

de 20 ng/ml au avut un risc mai mare de exacerbare a bolii, de agravare și declin a funcției pulmonare în timp [33]. La persoanele cu un deficit sever de vitamina D (valori mai mici de 10ng/ml) și care au beneficiat de suplimentare cu vitamina D în doze mari (100 000 UI timp de 4 săptămâni), s-a observat o reducere a episoadelor de exacerbare și o ameliorare a FEV1, efecte valabile în special în cazul formelor severe și foarte severe de BPOC [34]. Suplimentarea zilnică, prelungită cu vitamina D (2000 UI pe zi timp de 6 luni) a condus la reducerea semnificativă a episoadelor de exacerbare acută [35].

Alcoolul și vinul

Dintre diferitele surse de alcool, doar consumul de vin roșu (> 7,4 g / zi) s-a dovedit a fi asociat pozitiv cu FEV1 în populația generală [36] și cu un risc mai mic de obstrucție a căilor respiratorii, în special la fumători [37]. Responsabili pentru efectul benefic al vinului roșu sunt considerați flavonoidele și resveratrolul, ambele asociate cu ameliorarea semnificativă a funcției pulmonare. Pentru resveratrol s-au raportat proprietăți antiinflamatorii la nivelul celulelor epiteliale ale căilor respiratorii [38], macrofagelor alveolare care apar la pacienții cu BPOC și celulelor musculare netede ale căilor respiratorii, demonstrându-se de asemenea și pentru quercetină efecte de reducere a inflamației induse de rinovirusuri și de întarziere a progresiei emfizemului pulmonar la șoarecii cu BPOC [39].

Pattern-uri alimentare în BPOC

Deși literatura abundă în date referitoare la influența anumitor alimente și nutrienți în dezvoltarea și progresia BPOC, interesul epidemiologiei nutriționale s-a orientat către identificarea unor tipare dietetice și nutriționale care să ofere o imagine mai de ansamblu a intervențiilor nutriționale în patologia respiratorie. Rezultatele mai multor meta-analize au demonstrat că, în general, aderarea la un tipar alimentar sănătos a fost asociată cu o prevalență mai mică a BPOC [40], în timp ce aderarea la un model dietetic nesănătos s-a corelat cu o prevalență mai mare a BPOC. Dietele sănătoase se caracterizează printr-un aport crescut de fructe și vegetale, leguminoase uscate și legume verzi, cereale integrale, lactate degresate, fructe de mare, proteine vegetale și acizi grași poli și mononesaturați și un aport scăzut de cereale rafinate, sodiu și alimente procesate [41]. Dintre aceste diete sănătoase fac parte dieta Mediteraneeană, dieta prudentă, dieta DASH. Tiparele alimentare nesănătoase sunt cele bogate în carne roșie, alimente procesate, grăsimi saturate, băuturi îndulcite, carbohidrați rafinați. În această categorie se încadrează dieta de tip Western, tiparul de dietă tradițională [42] (aport mai crescut de carne roșie, carne procesată, cartofi, grăsimi adăugate, cafea și bere și aport mai redus de produse din soia, produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi, ceai, orez brun, suc și fructe), dieta bogată în alimente rafinate.

Deși este nevoie de confirmarea acestor rezultate, datele existente în literatură până în acest moment furnizează dovezi solide că o dietă prudentă exercită efecte benefice, iar o dietă occidentală exercită efecte nocive, nu numai în afecțiunile cardiovasculare sau în neoplazii, ci și în bolile respiratorii [43].

Alimente cu efecte potențial dăunătoare asupra funcției pulmonare

Referitor la alimentele cu efecte potențial nocive asupra funcției respiratorii, există evidențe privind corelația inversă între consumul de carne procesată sau carne roșie și funcția pulmonară, în concordanță cu dovezile referitoare la consumul acestor tipuri de alimente și riscul crescut de boli cardiovasculare, diabet zaharat, cancer și mortalitate de orice cauză [44]. Rezultatele unei meta-analize recente au indicat faptul că un aport crescut de carne roșie procesată (> 75-785,5 g/săptămână) a dus la creșterea cu 40% a riscului de BPOC [45].

În plus față de conținutul ridicat în colesterol și acizi grași saturați, carnea procesată se caracterizează printr-un nivel crescut de nitriți care se adaugă în timpul procesului de fabricare, cu rol de conservanți, agenți antimicrobieni și fixatori de culoare. Nitriții generează specii reactive de azot, cum este peroxinitritul, inducând stres nitrozativ, care poate contribui la declanșarea și amplificarea proceselor inflamatorii ale căilor respiratorii și parenchimului pulmonar, cauzând deteriorarea ADN-ului, inhibarea procesului respirator mitocondrial și disfuncție celulară. Nitrarea tirozinei din proteinele țesutului

conjunctiv (colagenul și elastina) induce alterarea funcției acestora, niveluri ridicate de nitro-tirozină fiind detectate la persoanele cu BPOC, corelate cu severitatea bolii [46]. Dar nitriții sunt generați și în urma fumatului, astfel încât combinația dintre fumat și consumul ridicat de carne procesată s-a asociat cu cel mai mare risc de apariție a cazurilor noi de BPOC [47]. Carnea procesată, se caracterizează, de asemenea, printr-un conținut ridicat de sodiu care induce hiper-reactivitate bronșică și inflamație [48].

O caracteristică importantă a dietei de tip Western este consumul de alimente cu index glicemic crescut, cum ar fi cerealele rafinate, deserturile, dulciurile și băuturile îndulcite. Pe lângă riscul crescut de inducere a obezității, hiperglicemia poate declanșa un răspuns inflamator asociat stresului oxidativ [49], determinând alterarea funcției pulmonare și favorizând infecțiile respiratorii, proces explicat, cel puțin parțial, prin efectul concentrației crescute de glucoză asupra căilor respiratorii [50]. Efectele nocive ale hiperglicemiei sunt mediate, parțial, de formarea produșilor finali de glicare avansată care au o concentrație crescută în țesuturile pulmonare ale pacienților cu BPOC și sunt asociați cu inflamația pulmonară.

Consumul de băuturi îndulcite, o componentă importantă a dietei de tip occidental, a fost asociat cu o prevalență mai mare a BPOC, cumulându-se cu efectul fumatului [51]. În plus, consumul excesiv de băuturi răcoritoare îndulcite cu fructoză (> 5 ori/săptămână) s-a corelat semnificativ cu bronșita cronică la adulții din SUA și cu astmul bronșic în rândul copiilor, consecința, probabil, a formării produșilor finali de glicare avansată rezultați din interacțiunea dintre fructoza liberă neabsorbită și proteinele din alimente.

Sindromul de apnee obstructivă în somn (SASO)

Relația SASO-Obezitate: introducere în context

Sindromul de apnee obstructivă în somn (SASO) este o una dintre cele mai frecvente afecțiuni respiratorii în SUA și Europa cu o prevalență estimată de 14-49% în rândul bărbaților de vârstă mijlocie [52]. SASO este o afecțiune cronică caracterizată prin episoade recurente de obstrucție a căilor respiratorii sau colaps, care determină hipoxie intermitentă [53], aceasta inducând hipoxie tisulară, consecința fiind o serie de procese nocive caracterizate prin inflamație sistemică, disfuncție mitocondrială, stres oxidativ și hiperactivitatea sistem nervos simpatic [54]. SASO se asociază cu o serie de co-morbidități: obezitatea, diabet zaharat tip 2 [55], dislipidemia, hipertensiunea arterială, sindromul metabolic [56], BPOC, astmul, boala cronică de rinichi, prevalența acestor co-morbidități fiind diferită, dar obezitatea se distinge în mod evident, estimându-se că 40-70% dintre persoanele obeze prezintă asociat și SASO [57].

Obezitatea reprezintă un factor de risc major pentru SASO, principalele mecanisme și factori predictivi ai SASO atribuiți obezității sunt: masa crescută de țesut adipos la nivelul căilor aeriene superioare și toracice, reducerea secțiunii ariei faringeale și adipozitatea abdominală / viscerală. Asocierea obezității și SASO crește semnificativ riscul cardiovascular.

Managementul obezității în SASO-beneficii și obiective

Efectele benefice ale controlului ponderal asupra SASO se referă atât la reducerea frecvenței și severității episoadelor și a indexului apnee-hipopnee, cât și la reducerea celorlalți parametrii ce reflectă alterările respirației în timpul somnului, cum sunt durata și severitatea obstrucției, durata și severitatea desaturării de oxigen [58]. Având în vedere relația bidirecțională între SASO și multiplele co-morbidități care o însoțesc, scăderea ponderală nu este benefică doar pentru ameliorarea procesului obstructiv respirator, ci are efecte pozitive asupra întregului complex cardio-metabolic: ameliorarea glicemiei, a profilului lipidic, a insulinorezistenței, cu efect pozitiv asupra indexului apnee-hipopnee, suprapus peste cel indus de modificarea ponderală [59].

Majoritatea studiilor clinice au demonstrat că magnitudinea efectelor benefice ale scăderii ponderale este direct proporțională cu gradul scăderii ponderale și a menținerii noii greutăți pe termen mediu și lung, beneficiile devenind cu adevărat semnificative la scăderi de peste 10% [60].

Metode terapeutice de reducere ponderală la pacienții cu SASO

Dieta

O abordare individualizată trebuie să reprezinte principiul de bază al managementului controlului ponderal, întreg acest proces având la bază ciclul „scădere ponderală – menținere". Scăderea ponderală, în acest caz de minim 10%, se poate obține în 3-6 luni și este urmată de perioada de menținere de 6-9-12 luni.

Adoptarea unei diete hipocalorice, cu un deficit de 500-1000 kcal (calculul aportului caloric trebuie individualizat), alături de modificări calitative în aportul nutritiv și în compoziția dietei, reprezintă recomandarea generală care stă la baza intervenției terapeutice [61].

În general, un profil alimentar sănătos presupune:

- aport de glucide complexe, provenite din cereale integrale, fructe, vegetale, legume; pe lângă efectul de saţietate, aceste surse de glucide sunt bogate în fibre alimentare, vitamine, minerale; în dietele echilibrate, aportul glucidic este de aproximativ 50-55% din aportul caloric total
- evitarea alimentelor cu index glicemic mare (alimente și băuturi îndulcite cu zahăr, miere, produse din cereale rafinate, făină albă, cartofi)
- reducerea globală a aportului lipidic, pentru a realiza deficit energetic; în dietele echilibrate, aportul lipidic este de aproximativ 30% din aportul caloric total, care la rândul său este scăzut
- aport optim de lipide mono- și poli-nesaturate, omega-3 și omega-6 în proporție adecvată, provenite din plante, semințe, nuci și alune, uleiuri vegetale, pește, cu reducerea lipidelor saturate provenite din alimentele de origine animală și din alimentele intens procesate, care conțin și acizi grași „trans", cu efect intens aterogen
- aport proteic între 0,8 - 1,2 g/kg corp; avantajele dietelor moderat hiperproteice (1,2 -1,6g/kg corp proteine/zi) sunt cele de promovare a saţietăţii și de menținere mai îndelungată a reducerii ponderale, reducerea țesutului adipos intra-abdominal și o reducere mai mică a țesutului muscular
- reducerea consumului de sare la 5 g/zi (pentru controlul concomitent al tensiunii arteriale)
- evitarea consumului de alcool.

Un pattern alimentar de tip mediteraneean, caracterizat prin consumul de fructe, vegetale, legume, cereale integrale, iaurt, semințe oleaginoase, pește și ulei de măsline, poate fi asociat cu scădere ponderală și cu efecte pozitive asupra indexului apnee-hipopnee.

Activitatea fizică

Studiile recente s-au concentrat asupra implementării programelor de exerciții fizice la pacienții cu SASO, deoarece acestea constituie o modalitate terapeutică accesibilă, cu costuri reduse, care și-a dovedit eficiența în atenuarea mai multor consecințe nocive ale SASO (perturbarea cardiovasculară, alterarea toleranței la glucoză, oboseala), demonstrându-se, de asemenea, că efectele benefice ale activității fizice sunt independente de scăderea ponderală la persoanele cu SASO. Beneficiile majore ale activității fizice la pacienții cu SASO includ reducerea severității afecțiunii și a somnolenței în timpul zilei, precum și creșterea eficienței somnului și a consumului maxim de oxigen. Pentru a fi eficientă, activitatea fizică trebuie efectuată de cel puțin 3 ori pe săptămână, minim 60 min/zi, posibil în mai multe reprize, o aderență bună la practicarea activității fizice fiind dependentă de individualizare în funcție de preferințele și posibilitățile persoanei.

Terapia farmacologică a obezității

Pentru pacienții cu SASO cu un IMC mai mare de 27 kg/m^2, care nu și-au atins obiectivul de reducere în greutate în urma aderării la un program de management comprehensiv și care nu au contraindicații sau boală cardiovasculară activă, ghidurile terapeutice recomandă asocierea optimizării stilului de viață cu medicația specific adresată controlului ponderal (liraglutidă, orlistat, phentermine/topiramate, naltrexonă/bupropion) [61], cu evaluarea eficienței medicației după 3 luni de tratament.

Chirurgia bariatrică

Chirurgia bariatrică este până în prezent singura metodă care reușește să determine scăderi ponderale importante și susținute cel puțin pe termen mediu, fiind asociată cu ameliorări semnificative ale simptomatologiei asociate SASO, mecanismele implicate fiind modificarea profilului citokinelor, adipokinelor,

hormonilor intestinali și comportamentului alimentar, precum și reducerea insulinorezistenței. Conform ghidurilor internaționale, chirurgia bariatrică se indică la valori ale IMC de peste 40 kg/m^2, sau la peste 35 kg/m^2, dacă sunt prezente co-morbidități, cum ar fi diabetul zaharat tip 2, boli cardiovasculare, osteo-articulare, apneea de somn [62].

Concluzii

În concluzie, la persoanele cu patologie respiratorie este necesară în primul rând o evaluare nutrițională și o analiză atentă a compoziției corporale, pentru estimarea corectă a necesarului energetic și ulterior pentru alcătuirea unei scheme nutriționale adaptate și individualizate. Cu siguranță nu există o singură dietă care să îndeplinească rolul de terapie magică pentru sănătatea căilor respiratorii. Anumite grupuri alimentare cum ar fi fructele, legumele, peștele și cerealele integrale, care își aduc contribuția prin furnizarea ingredientelor nutraceutice de bază (antioxidanții, vitaminele, fibrele, PUFA) ar trebui să reprezinte, alături de sistarea fumatului, componentele de bază ale tiparelor alimentare cu efecte benefice asupra funcției pulmonare.

Dar recomandările nutriționale, pentru a fi eficiente, trebuie integrate într-un program de reabilitate pulmonară (din care nu trebuie să lipsească sistarea fumatului, activitatea fizică adaptată, ședințele de fiziokinetoterapie specifică) care să abordeze integrat și multifactorial persoana cu patologie pulmonară.

BIBLIOGRAFIE

1. Rondanelli M, Faliva MA, Peroni G, Infantino V, Gasparri C, Iannello G, et al. Food pyramid for subjects with chronic obstructive pulmonary diseases. Int J COPD. 2020;15:1435-48

2. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: Systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(3):724-733

3. Hallin R, Gudmundsson G, Suppli Ulrik C, Nieminen MM, Gislason T, Lindberg E, et al. Nutritional status and long-term mortality in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respir Med. 2007 Sep;101(9):1954-60

4. Zhu J, Zhao Z, Wu B, Shi Z, Nie Q, Fu Z, et al. Effect of body mass index on lung function in chinese patients with chronic obstructive pulmonary disease: A multicenter cross-sectional study. Int J COPD. 2020;15:2477-86

5. Montes de Oca M, Tálamo C, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez MV, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: The PLATINO study. Respir Med. 2008;102(5):642-50

6. Lainscak M, von Haehling S, Doehner W, Sarc I, Jeric T, Ziherl K, et al. Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. J Cachexia Sarcopenia Muscle (2011) 2:81-86

7. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Clin Nutr. 2005;82(1):53-9

8. Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, Tofteng CL, Vestbo J, Lange P. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: Results from the Copenhagen City Heart Study. Eur Respir J. 2002 Sep;20(3):539-44

9. Spelta F, Pasini AMF, Cazzoletti L, Ferrari M. Body weight and mortality in COPD: Focus on the obesity paradox. Eating and Weight Disorders. Springer International Publishing; 2018;23:15-22

10. Eisner MD, Blanc PD, Sidney S, Yelin EH, Lathon P V., Katz PP, et al. Body composition and functional limitation in COPD. Respir Res. 2007;8(1)

11. Mancuso P. Obesity and lung inflammation. Journal of Applied Physiology. J Appl Physiol (1985).2010;108(3):722-8

12. Van Borst B Den, Gosker HR, Koster A, Yu B, Kritchevsky SB, Liu Y, et al. The influence of abdominal visceral fat on inflammatory pathways and mortality risk in obstructive lung disease. Am J Clin Nutr. 2012;96(3):516-26

13. Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, Gosker HR, Janssens W, Muscaritoli M, et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: A European respiratory society statement. Eur Respir J. 2014;44(6):1504-20

14. Maurizio Toraldo D, De Nuccio F, Scoditti E. Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: May Diet Play a Therapeutic Role? J Allergy Ther. 2011;s2:0-12

15. Ezzell L, Jensen GL. Malnutrition in chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Clinical Nutrition. American Society for Nutrition; 2000;72:1415-6

16. Thorsdottir I, Gunnarsdottir I, Eriksen B. Screening method evaluated by nutritional status measurements can be used to detect malnourishment in chronic obstructive pulmonary disease. J Am Diet Assoc. 2001;101(6):648-54

17. Mineo TC, Pompeo E, Mineo D, Ambrogi V, Ciarapica D, Polito A. Resting Energy Expenditure and Metabolic Changes After Lung Volume Reduction Surgery for Emphysema. Ann Thorac Surg. 2006;82(4):1205-11

18. Slinde F, Grönberg AM, Svantesson U, Hulthén L, Larsson S. Energy expenditure in chronic obstructive pulmonary disease-evaluation of simple measures. Eur J Clin Nutr. 2011;65(12):1309-13

19. Yao H, Rahman I. Current concepts on oxidative/carbonyl stress, inflammation and epigenetics in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Toxicol Appl Pharmacol. 2011;254(2):72-85

20. Di Stefano A, Caramori G, Oates T, Capelli A, Lusuardi M, Gnemmi I, et al. Increased expression of nuclear factor-κB in bronchial biopsies from smokers and patients with COPD. Eur Respir J. 2002;20(3):556-63

21. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Storia A, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. Gut. 2016;65(11)

22. Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. Nature Reviews Microbiology. Nature Publishing Group; 2017;15:55-63

23. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. Nat Med. 2014;20(2):159-66

24. Ottiger M, Nickler M, Steuer C, Bernasconi L, Huber A, Christ-Crain M, et al. Gut, microbiota-dependent trimethylamine- N -oxide is associated with long-term all-cause mortality in patients with exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. Nutrition. 2018;45:135-141

25. Rodríguez-Rodríguez E, Ortega RM, Andrés P, Aparicio A, González-Rodríguez LG, López-Sobaler AM, et al. Antioxidant status in a group of

institutionalised elderly people with chronic obstructive pulmonary disease. Br J Nutr. 2016;115(10):1740-7

26. Guénégou A. Serum carotenoids, vitamins A and E, and 8 year lung function decline in a general population. Thorax. 2006;61:320-6

27. McKeever TM, Scrivener S, Broadfield E, Jones Z, Britton J, Lewis SA. Prospective study of diet and decline in lung function in a general population. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(9):1299-303

28. De Batlle J, Barreiro E, Romieu I, Mendez M, Gómez FP, Balcells E, et al. Dietary modulation of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease patients. Free Radic Res. 2010;44(11):1296-303

29. Jacobs DR, Andersen LF, Blomhoff R. Whole-grain consumption is associated with a reduced risk of noncardiovascular, noncancer death attributed to inflammatory diseases in the Iowa Women's Health Study. Am J Clin Nutr. 2007;85(6):1606-14

30. Esposito K, Giugliano D. Whole-grain intake cools down inflammation. American Journal of Clinical Nutrition. American Society for Nutrition; 2006;83:1440-1

31. de Batlle J, Sauleda J, Balcells E, Gómez FP, Méndez M, Rodriguez E, et al. Association between Ω3 and Ω6 fatty acid intakes and serum inflammatory markers in COPD. J Nutr Biochem. 2012;23(7):817-21

32. Shahar E, Boland LL, Folsom AR, Tockman MS, McGovern PG, Eckfeldt JH. Docosahexaenoic acid and smoking-related chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(6):1780-5

33. Lange NE, Sparrow D, Vokonas P, Litonjua AA. Vitamin D deficiency, smoking, and lung function in the normative aging study. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(7):616-21

34. Zendedel A, Gholami M, Anbari K, Ghanadi K, Ceneicel Bachari E, Azargon A. Effects of Vitamin D Intake on FEV1 and COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial Study. Glob J Health Sci. 2015;7(4)

35. Khan DM, Ullah A, Randhawa FA, Iqtadar S, Butt NF, Waheed K. Role of Vitamin D in reducing number of acute exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients. Pakistan J Med Sci. 2017;33(3):610-4

36. Schünemann HJ, Grant BJB, Freudenheim JL, Muti P, McCann SE, Kudalkar D, et al. Beverage specific alcohol intake in a population-based study: Evidence for a positive association between pulmonary function and wine intake. Sleep Breath 2002;6:161-173

37. Siedlinski M, Boer JMA, Smit HA, Postma DS, Boezen HM. Dietary factors and lung function in the general population: Wine and resveratrol intake. Eur Respir J. 2012;39(2):385-91

38. Donnelly LE, Newton R, Kennedy GE, Fenwick PS, Leung RHF, Ito K, et al. Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: Molecular mechanisms. Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol. 2004;287(4 31-4)

39. Farazuddin M, Mishra R, Jing Y, Srivastava V, Comstock AT, Sajjan US. Quercetin prevents rhinovirus-induced progression of lung disease in mice with COPD phenotype. Ryffel B, editor. PLoS One. 2018;13(7):e0199612

40. Parvizian MK, Dhaliwal M, Li J, Satia I, Kurmi OP. Relationship between dietary patterns and COPD: a systematic review and meta-analysis. ERJ Open Res. 2020;6(2): 00168-2019

41. Adjoian TK, Firestone MJ, Eisenhower D, Yi SS. Validation of self-rated overall diet quality by Healthy Eating Index-2010 score among New York City adults, 2013. PMEDR. 2016;3:127-31

42. McKeever TM, Lewis SA, Cassano PA, Ocké M, Burney P, Britton J, et al. Patterns of dietary intake and relation to respiratory disease, forced expiratory volume in 1 s, and decline in 5-y forced expiratory volume. Am J Clin Nutr. 2010;92(2):408-15

43. Heidemann C, Schulze MB, Franco OH, Van Dam RM, Mantzoros CS, Hu FB. Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer, and all causes in a prospective cohort of women. Circulation. 2008;118(3):230-7

44. Larsson SC, Orsini N. Red meat and processed meat consumption and all-cause mortality: A meta-analysis. Am J Epidemiol. 2014;179(3):282-9

45. Salari-Moghaddam A, Milajerdi A, Larijani B, Esmaillzadeh A. Processed red meat intake and risk of COPD: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Clin Nutr. 2019;38(3):1109-16

46. Ricciardolo FLM, Caramori G, Ito K, Capelli A, Brun P, Abatangelo G, et al. Nitrosative stress in the bronchial mucosa of severe chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol. 2005;116(5):1028-35

47. Jiang R, Camargo CA, Varraso R, Paik DC, Willett WC, Barr RG. Consumption of cured meats and prospective risk of chronic obstructive pulmonary disease in women. Am J Clin Nutr. 2008;87(4):1002-8

48. Yi B, Titze J, Rykova M, Feuerecker M, Vassilieva G, Nichiporuk I, et al. Effects of dietary salt levels on monocytic cells and immune responses in healthy human subjects: A longitudinal study. Transl Res. 2015;166(1):103-10

49. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: Role of oxidative stress. Circulation. 2002;106(16):2067-72

50. Mallia P, Webber J, Gill SK, Trujillo-Torralbo MB, Calderazzo MA, Finney L, et al. Role of airway glucose in bacterial infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(3):815-823

51. Al Ibrahim A, Qamar B, Fituri S, Ali Akbar Z, Al-Abdi T, Shi Z. Association between Soft Drink Consumption and Asthma among Qatari Adults. Nutrients. 2019;11(3):606

52. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. Journal of Thoracic Disease. Pioneer Bioscience Publishing. 2015;7:920-9

53. Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. Cleve Clin J Med. 2019;86(9 Suppl 1):2-9

54. Mesarwi OA, Loomba R, Malhotra A. Obstructive sleep apnea, hypoxia, and nonalcoholic fatty liver disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. American Thoracic Society. 2019;199:830-41

55. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. Chest. Elsevier Inc. 2017;152:1070-86

56. Katsiki N, Stoian AP, Steiropoulos P, Papanas N, Suceveanu AI, Mikhailidis DP. Metabolic syndrome and abnormal peri-organ or intra-organ fat (Apifat) deposition in chronic obstructive pulmonary disease: An overview. Metabolites. 2020;10(11):1-16

57. Framnes SN, Arble DM. The bidirectional relationship between obstructive sleep apnea and metabolic disease. Frontiers in Endocrinology. Frontiers Media S.A. 2018;9:440

58. Carneiro-Barrera A, Díaz-Román A, Guillén-Riquelme A, Buela-Casal G. Weight loss and lifestyle interventions for obstructive sleep apnoea in adults: Systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2019;20(5):750-62

59. Tuomilehto H, Seppä J, Uusitupa M, Peltonen M, Martikainen T, Sahlman J, et al. The impact of weight reduction in the prevention of the progression of obstructive sleep apnea: An explanatory analysis of a 5-year observational follow-up trial. Sleep Med. 2014;15(3):329-35

60. Tuomilehto HPI, Seppä JM, Partinen MM, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto JOI, et al. Lifestyle intervention with weight reduction: First-line treatment in mild obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(4):320-7

61. Billings ME, Krishnan V, Su G, Donovan LM, Patel SR, Hudgel DW, et al. ATS DOCUMENT DISSEMINATION Clinical Practice Guideline Summary for Clinicians: The Role of Weight Management in the Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea. Ann Am Thorac Soc. 2019;16(4):405-408

62. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres AJ, Weiner R, et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. Obes Facts. 2013;6(5):449-68

40

ROLUL CHIRURGIEI BARIATRICE ÎN TRATAMENTUL OBEZITĂȚII

George Călin Dindelegan, Ciprian Cucoreanu

Epidemiologie

Obezitatea, definită printr-un indice de masă corporală IMC ≥ 30 kg/m^2, reprezintă o problemă mondială de sănătate publică cu implicații socio-economice din cele mai variate. Impactul asupra sistemelor de sănătate se distribuie atât în mod direct, dar mai ales indirect, prin comorbiditățile asociate obezității (de ex.: afecțiuni cardio-circulatorii, respiratorii, musculo-scheletale, metabolice, psiho-emoționale).

Recunoașterea obezității ca boală de către Organizația Mondială a Sănătății a avut loc în anul 1948. La aproximativ 50 de ani distanță, obezitatea ajunge în stadiul de epidemie globală [1].

Prevalența obezității la nivel mondial aproape că s-a dublat în perioada 1980-2008. Conform datelor statistice înregistrate de Organizația Mondială a Sănătății, în Europa, mai mult de 50% dintre adulți sunt supraponderali (fig. 40.1) și respectiv mai mult de 20% sunt obezi (fig. 40.2). Prevalența obezității a crescut cel mai pregnant între anii 1980-2015 pentru bărbații cu vârsta cuprinsă între 25 și 29 de ani, cu proveniență din țările în curs de dezvoltare, cu venituri mici și medii, de la 11,1% la 38,3% [2].

În Statele Unite ale Americii (SUA) pentru perioada 2017-2018, prevalența obezității în rândul adulților a fost aceeași la bărbați și femei. Prevalența obezității de grad III (indicele de masă corporală IMC ≥ 40 kg/m^2), denumită și obezitate morbidă, a crescut în SUA de la 5,7% la 9,2% între anii 2007 și 2018 [3, 4].

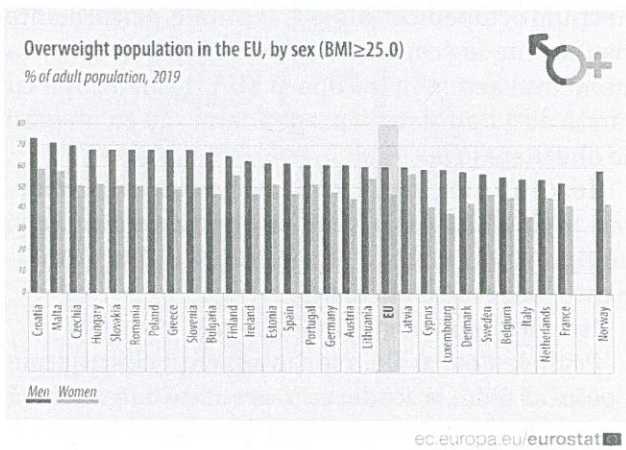


Fig.40.1. Reprezentare grafică a prevalenței persoanelor supraponderale în țările Uniunii Europene, în anul 2019, în funcție de sex [4]

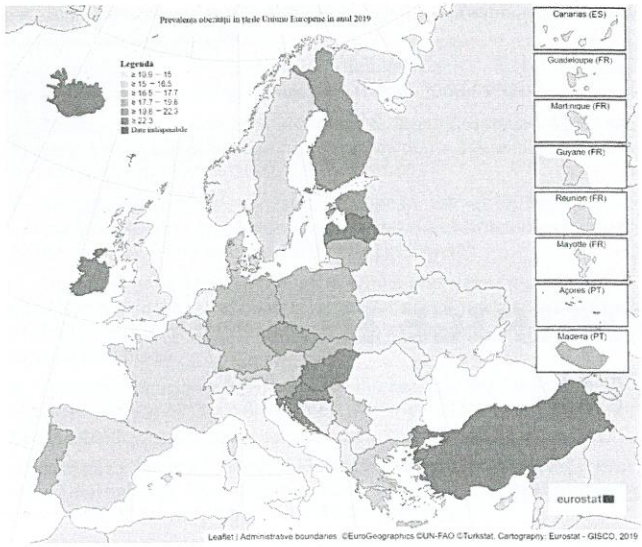


Fig.40.2. Prevalența obezității în țările Uniunii Europene în anul 2019

Creșterea alarmantă a numărului de copii cu exces ponderal reprezintă o altă dovadă a importanței și a modului prin care această patologie influențează starea de sănătate la toate grupele de vârstă.

Estimările anuale a numărului copiilor supraponderali din 1990 până în 2008, în Uniunea Europeană, demonstrează o creștere constantă. Peste 60% dintre copiii care sunt supraponderali înainte de pubertate vor fi supraponderali și la vârsta adultă. Obezitatea infantilă este strâns asociată cu riscul pentru boli cardiovasculare, diabet zaharat de tip 2, afecțiuni ortopedice, tulburări mintale, performanțe insuficiente la școală și scăderea stimei de sine. La momentul actual în Europa și SUA, 1 din 3 copii cu vârsta de 11 ani este supraponderal sau cu un grad de obezitate [1].

Toate aceste date reflectă necesitatea unei abordări multidisciplinare și un efort medical comun și continuu atât pentru prevenția cât și pentru tratamentul adecvat al obezității.

Istoricul chirurgiei bariatrice

Primele dovezi ale unor intervenții chirurgicale menite să ajute la scăderea în greutate datează încă din secolul X. Date istorice despre regele Sancho I, poreclit și „cel gras", din regatul León situat în nordvestul Peninsulei Iberice, amintesc faptul că acesta era un om atât de obez încât nu se putea deplasa, nu putea merge călare și nu își putea purta sabia. Din acest motiv a ajuns să piardă respectul nobililor și al supușilor, fiind detronat. Ulterior a fost dus la Cordoba pentru a fi tratat de celebrul medic evreu Hasdai Ibn Shaprut. Acesta a suturat buzele regelui. Apoi, cu ajutorul unui pai, l-a hrănit cu o dietă lichidiană constând dintr-un amestec de mai multe ierburi, numit teriaca, ale cărui efecte secundare stimulau pierderea în greutate. Regele Sancho a pierdut jumătate din greutate, s-a întors la León pe calul său și astfel și-a recăpătat tronul [5].

Chiar dacă raportări sporadice despre intervenții chirurgicale specifice pentru slăbit sunt aduse în discuție de literatura medicală a jumătății a doua a secolului XX, acest subiect rămâne obscur până la începutul anilor 1990. Ridicarea obezității la stadiul de epidemie de către Organizația Mondială a Sănătății centrează atenția întregii comunități medicale asupra resurselor terapeutice disponibile și pune în prim plan abordarea chirurgicală pentru tratamentul acestor bolnavi.

Prima intervenție chirurgicală cu viză metabolică, care urmărea scăderea hiperlipidemiei și a greutății corporale, a avut loc in 1954 la Universitatea din Minnesota și este atribuită echipei medicale alcătuită din Dr. Kremen, Dr. Linner și Dr. Nelson. Aceștia au efectuat primul by-pass jejuno-ileal bazându-se pe rezultatele unor cercetări efectuate pe model animal. Operația urmărea efectuarea unei anastomoze digestive între jejunul proximal și ileonul distal, scurtând astfel circuitul alimentar prin intestinul subțire. Henry Buchwald, avea să demonstreze mai târziu că bypass-ul ileal (cu anastomoză jejuno-colică, sau bypass-ul jejuno-colic) are într-adevăr un puternic efect asupra scăderii nivelului lipidelor la pacienții cu hipercolesterolemie familială și că acest efect a fost sustenabil mulți ani la rând [6].

Deși rezultatele referitoare la scăderea în greutate și a hiperlipidemiei au fost bune și de durată, consecințele malabsorției majore ale acestor tipuri de intervenții chirurgicale au condus la o contraindicație absolută. Printre complicațiile raportate merită menționate diareea cronică (steatoreea), sindromul de deshidratare severă, cecitatea

nocturnă (datorată deficienței de vitamina A), osteoporoza (prin deficiență de vitamina D), malnutriție protein-calorică, apariția litiazei renale și biliare. Unele dintre cele mai îngrijorătoare complicații au fost asociate cu modificarea microbiomului în intestinul exclus (creșterea excesivă și toxică a populației bacteriilor intestinale). Pe fondul acestor modificări au fost observate cazuri de insuficiență hepatică, artrită severă, tulburări imunologice cu manifestare tegumentară sau prin simptome asemănătoare gripei [7]. Mai multe modificări ale acestui tip de by-pass intestinal au fost raportate în anii 1960 și 1970, dar niciuna dintre ele nu a câștigat o acceptare pe scară largă.

În 1966 Dr. Mason, medic chirurg la Universitatea Iowa, a observat că pacienții cu gastrectomie subtotală pentru ulcere sau cancer pierd după operație un procent semnificativ din greutatea corporală. Pornind de la aceasta premisă el propune primul tip de bypass gastric care presupune o recompartimentare a stomacului prin staplare și o gastroenteroanastomoză pe ansă intestinală în omega [8]. Datorită refluxului biliar și a ulcerelor marginale (anastomotice) survenite după acest tip de procedură, operația suferă modificări, atât în ceea ce privește dimensiunea stomacului inclus în tranzitul alimentar cât și a montajului intestinal. Reconstrucția prin anastomozarea unui stomac mult redus dimensional (cu volum de aproximativ 30-50 ml) și intestinul subțire, în manieră „Y a la Roux", a devenit treptat standardul chirurgical al acestei intervenții. Comparativ cu bypass-ul jejuno-ileal, bypass-ul gastric implică o rată mult mai restrânsă a complicațiilor, cu o frecvență mai mică a episoadelor de steatoree, a cazurilor de litiază renală sau biliară și îmbunătățirea metabolismului hepatic al lipidelor [9].

În anul 1994 Dr. Allan Wittgrove efectuează primul bypass gastric prin abord laparoscopic, astfel corelînd beneficiile chirurgiei minim invazive cu rezultatele promițătoare ale bypass-ului gastric [10]. În perioada următoare numărul intervențiilor chirurgicale bariatrice crește exponențial. Se estimează că în anul 2011 au fost efectuate pe plan internațional peste 340 000 de operații bariatrice [11].

Bypass-ul gastric pe ansă în Y a la Roux, efectuat prin abord laparoscopic, este o intervenție chirurgicală cu un grad de dificultate crescut care presupune două anastomoze digestive și posibile complicații perioperatorii importante. În încercarea de a oferi o alternativă mai simplă și mai sigură, Dr. Rutledge dezvoltă începând cu anul 1997, mini bypass-ul gastric cu montaj antecolic pe ansă intestinală în omega (fig. 40.3) și publică rezultate pe loturi numeroase de pacienți [12]. Această tehnică suferă însă numeroase critici privind refluxul biliar și riscul de malignizare. Creșterea numărului de intervenții chirurgicale și a experienței la nivel mondial a condus însă la diminuarea acestor preocupări și astfel operația de mini bypass gastric a câștigat aprobarea multor echipe chirurgicale [13].

O pondere importantă a bariatriei constă în dezvoltarea operațiilor pur restrictive. Aceste intervenții sunt considerate a fi mai puțin morbide, cu mai puține complicații și mai ușor de efectuat.

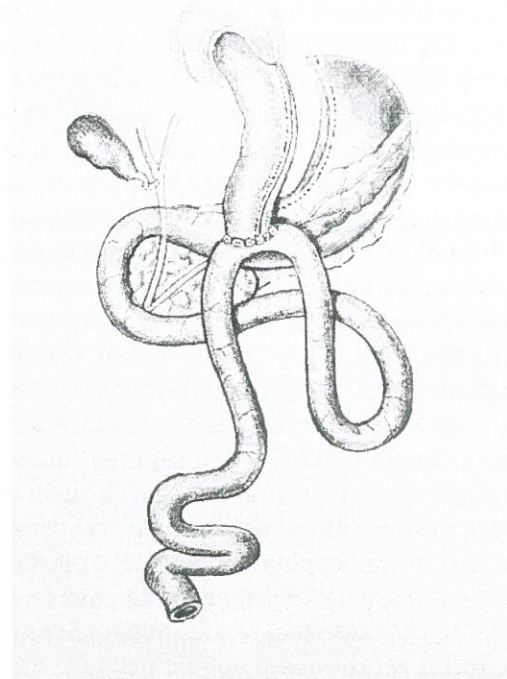


Fig.40.3. Reprezentare schematică a aspectului final după mini bypass-ul gastric

În anul 1977, Rodgers publică rezultatele studiului său intitulat „Jaw wiring in treatment of obesity". Prin blocarea maxilarelor a 17 pacienți cu fire transfixiante plasate la nivelul caninilor și respectarea unei diete pe bază de sucuri și supe, acesta raportează o pierdere în greutate comparabilă cu cea obținută după bypass-ul gastric. Totuși pacienții și-au recăpătat treptat greutatea inițială după ce firele au fost îndepărtate [14].

Prima intervenție restrictivă gastrică (de reducere a volumului gastric prin montarea unui inel/ bandă textilă inextensibilă) a fost propusă de Wilkinson. Mason prezintă în 1982 gastroplastia verticală (calibrată) sau procedeul Mason fiind una din cele mai apreciate tipuri de gastroplastie de la vremea respectivă. În 1986 Kuzmak dezvoltă inelul gastric ajustabil. În 1992 Cadière efectuează prima procedură laparoscopică de montare de inel gastric [6]. Deși acest tip de operații oferă rezultate bune în scăderea ponderală inițială, popularitatea lor a scăzut treptat datorită complicațiilor pe termen lung și datorită ineficienței menținerii greutății (redobândirea excesului de greutate) [15].

Din această cauză, unii chirurgi au susținut că malabsorbția este o condiție absolut necesară pentru a avea o pierdere în greutate satisfăcătoare și de durată. Datorită complicațiilor asociate bypass-urilor jejuno-ileale (diaree, insuficiență hepatică și deshidratare severă), Scopinaro a propus o schimbare semnificativă a tehnicii. După studii inițiale efectuate la câini în 1976, acesta a publicat mai târziu experiența sa pe subiecți umani la care a practicat o diversie bilio-pancreatică [16]. Operația constă în efectuarea unei gastrectomii distale orizontale (antrectomie) și a unei gastroenteroanastomoze pe ansă în Y a la Roux cu un segment alimentar lung de 250 cm (ansa alimentară) și un segment intestinal comun scurt, creat prin anastomozarea ansei bilio-pancreatice la ansa alimentară la 50 de cm proximal de valva ileocecală. Scopinaro a raportat o pierdere în greutate mai mare de 79% menținută până la 25 de ani [17]. Cu toate acestea, rezultatele lui Scopinaro nu au putut fi reproduse și au fost propuse modificări ale tehnicii sale. Cea mai acceptată variantă este diversia bilio-pancreatică cu interpoziție duodenală prezentată de Marceau și Hess în 1993 [18, 19]. Această variantă tehnică diferă față de procedeul Scopinaro prin realizarea unei gastrectomii longitudinale (sleeve gastric) cu prezervarea regiunii antro-pilorice, montajul intestinal rămânând același (fig. 40.4).

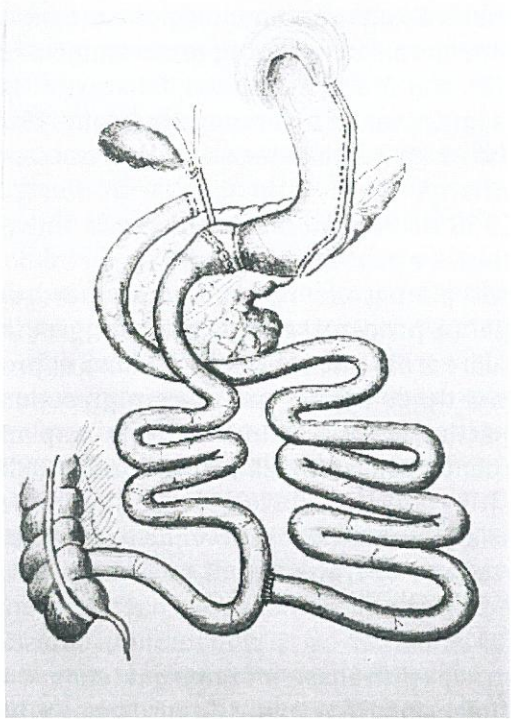


Fig.40.4. Reprezentare schematică a aspectului final după diversie bilio-pancreatică cu interpozitie duodenală

Cazurile tot mai frecvente de pacienți cu obezitate extremă și IMC ≥ 60 kg/m^2 au reprezentat și reprezintă o reală provocare pentru chirurgul bariatric. Dificultatea tehnică deosebită pentru realizarea unei operații complexe precum bypass-ul gastric sau diversia bilio-pancreatică prin abord laparoscopic, la un astfel de pacient, reprezintă motivul principal pentru care în aceste situații a fost evaluată o abordare terapeutică etapizată: gastrectomia longitudinală cu îndepărtarea marii curburi gastrice urmată în timpul doi de bypass-ul gastric sau diversie bilio-pancreatică cu interpoziție duodenală [20].

Obiectivarea pierderii semnificative a excesului de greutate (până la 60%) la acești bolnavi doar după prima etapă de tratament chirurgical (gastrectomia longitudinală), precum și experiența înregistrată în Marea Britanie cu gastroplastia „Magenstrasse and Mill" (compartimentare gastrică verticală fără practicarea rezecției), a convins mulți autori să considere gastrectomia longitudinală (gastric sleeve-ul) ca o intervenție chirurgicală bariatrică de sine stătătoare [21]. Acest tip de intervenție permite o pierdere importantă în greutate cu morbiditate perioperatorie scăzută, menținerea continuității digestive precum și a posibilității facile de conversie la alte intervenții chirurgicale pentru slăbit [22].

Istoria chirurgiei bariatrice demonstrează puterea inovației și importanța perfecționării continue.

În ultimii 20 ani a fost acordată o atenție sporită studierii efectelor metabolice ale operațiilor bariatrice. Bariatria și chirurgia metabolică sunt astăzi sinonime. Remisia rapidă a diabetului de tip 2 după bypass-ul gastric a fost menționată cu mulți ani în urmă, dar puțini cercetători și-au concentrat atenția, până în acest secol, asupra modificărilor pe care operația le-a provocat în metabolismul glucozei [23].

Cunoștințele științifice acumulate în timp vor ajuta la procesul de descifrare a eficacității operațiilor bariatrice care a fost observată clinic, dar nu a fost pe deplin înțeleasă. Mecanisme de alterare a metabolismului glucozei, modificări în eliberarea sistemică de citokine, variațiile și efectele florei intestinale asupra metabolismului general al organismului, influența hormonilor gastrointestinali și a altor peptide, rolul aportului neuronal în saţietate, apetit sau absorbția nutrienților, rolul bagajului genetic, toate fac obiectul unor cercetări de mare interes.

Obezitatea este în momentul de față una din cauzele principale responsabile pentru diminuarea speranței de viață a generațiilor următoare [24]. Strângerea de date științifice valoroase va servi pe viitor la îmbunătățirea eficacității în combaterea obezității și a comorbidităților asociate.

Stabilirea indicației operatorii

Intervențiile chirurgicale efectuate pentru tratamentul obezității poartă denumirea generică de chirurgie metabolică sau bariatrică (cu proveniență din cuvintele grecești „baros", care înseamnă greutate și „iatrikos", care înseamnă medicament). Abordarea pierderii în greutate printr-un tratament strict medical și/sau prin modificarea stilului de viață s-a dovedit a fi ineficientă pentru majoritatea persoanelor diagnosticate cu obezitate severă (obezitate gradul III) [25].

Metodele de tratament chirurgical prezintă rezultate pozitive atât pentru obținerea, cât și pentru menținerea unei pierderi semnificative a excesului de greutate. Ameliorarea comorbidităților precum hipertensiunea arterială, dislipidemia, apneea în somn, diabetul zaharat de tip 2, bolile osteo-articulare, depresie, etc., subliniază beneficiile incontestabile rezultate în urma tratamentului chirurgical al obezității (tabelul 40.1). Datele din literatură raportează o rată mai scăzută a mortalității pe termen lung la pacienții cu intervenții bariatrice în comparație cu loturi martor de pacienți obezi care nu au beneficiat de tratament chirurgical [26].

Tabel 40.1. Cele mai frecvente patologii asociate obezității

Cardiopatie ischemică/evenimente coronariene, HTA
Hiperlipidemie
Diabet zaharat de tip II
Astm bronșic, BPCO, sindromul apneei în somn, sindromul de hipoventilație pulmonară asociat obezității
Boala de reflux gastro-esofagian
Steatohepatita non-alcoolică, litiaza biliară, ciroza hepatică
Incontinența urinară
Insuficiența venoasă cronică, tromboza venoasă profundă, accidente trombembolice, tromboflebite superficiale
Hernii și eventrații
Disfuncții hormonale (hirsutism, ginecomastie, infertilitate, ovare polichistice)
Neoplazii (colon, sân, uter, prostată)
Boli degenerative osoase, osteoartrită
Infecții (celulite, paniculite, infecții de plagă)
Depresie

Chirurgia bariatrică este una din ramurile chirurgicale cu cea mai rapidă expansiune la nivel mondial. În anul 2014 au fost înregistrate peste 579 000 de astfel de operații [27]. 98% din intervențiile bariatrice

actuale se efectuează prin abord laparoscopic, cu rate ale complicațiilor și mortalității care au scăzut de la 11,7% și respectiv 1% în 1998 la 1,4% și respectiv 0,04% în 2016 [28].

Indicațiile de management chirurgical al pacienților cu obezitate a fost reglementat în anul 2004 de către Societatea Americană de Chirurgie Bariatrică [29]. Treptat, aceste indicații au fost extinse în concordanță cu rezultatele trialurilor clinice din literatura de specialitate. Astfel, la momentul actual, candidații pentru o intervenție bariatrică sunt:

- pacienții adulți cu un indice de masă corporală IMC ≥ 40 kg/m^2, cu sau fără comorbidități asociate
- pacienții adulți cu un indice de masă corporală IMC cuprins între 35 kg/m^2 și 39,9 kg/m^2, cu cel puțin o patologie asociată precum: diabet zaharat de tip II, sindromul apneei în somn, sindromul de hipoventilație pulmonară asociat obezității, sindrom Pickwick, astm, hipertensiune arterială, dislipidemie, steatoză hepatică/steatohepatita non-alcoolică, boala de reflux gastro-esofagian (BRGE), insuficiență venoasă cronică, incontinență urinară severă, artrită debilitantă, scăderea marcată a calității vieții și a statusului psiho-emoțional, imposibilitatea efectuării altor tratamente chirurgicale (hernii, protezări articulare, etc.) datorită obezității
- pacienții adulți cu un indice de masă corporală IMC cuprins între 30 kg/m^2 și 34,9 kg/m^2 diagnosticați cu diabet zaharat de tip II cu control slab sau sindrom metabolic [30].

Multiple centre specializate în chirurgia bariatrică încurajează sau chiar impun preoperator pacienților, adoptarea unor diete și a modificărilor stilului de viață, pentru a demonstra angajamentul și complianța la tratament. În cazuri particulare, pierderea în greutate astfel rezultată ar putea să scadă IMC-ul pacientului și acesta să nu mai îndeplinească criteriile de tratament chirurgical. Majoritatea chirurgilor bariatrici consideră că o astfel de reducere a IMC-ului nu ar trebui să împiedice acești pacienți să beneficieze de intervenția chirurgicală și vor lua în considerare valoarea IMC inițial [30].

O evaluare preoperatorie corectă presupune o serie de consulturi și de investigații paraclinice amănunțite. Între acestea sunt necesare și trebuie amintite următoarele:

- Consult nutrițional și diabetologic
- Evaluare și consiliere psihologică
- Evaluarea functiei respiratorii (spirometrie, polisomnografie)
- Consult gastroenterologic (EDS, ecografie abdominală)
- Consult de specialitate cardiologic
- Evaluare endocrinologică

Contraindicațiile chirurgiei bariatrice:

- pacienți normo sau supraponderali cu diabet zaharat, dislipidemie, patologie cardio-vasculară, la care o intervenție cu viză metabolică ar urmări remisia acestor comorbidități
- pacienții cu tulburări psihiatrice necontrolate și netratate de tipul psihozelor sau depresiei majore
- pacienții cu tulburări de alimentație/comportamentale necontrolate și netratate
- pacienții cu coagulopatii sau boli hematologice grave
- pacienți neoplazici cu boală netratată sau în curs de tratament, boală în evoluție sau aflați în curs de terapie neoadjuvantă sau adjuvantă
- pacienții cu abuz actual de alcool sau droguri
- pacienții cu patologii grave (cardiace, pulmonare, endocrine, imunologice, etc.) care contraindică actul anestezico-chirurgical
- pacienții incapabili sau care nu doresc să urmeze tratamente cu suplimente de minerale și vitamine pentru tot restul vieții.

Pentru persoanele peste 65 de ani chirurgia bariatrică este controversată. La această categorie de vârstă tratamentul chirurgical trebuie luat în considerare atunci când există boli asociate care ar beneficia de o ameliorare semnificativă printr-o astfel de operație [31]. Pentru pacienții cu vârste mai mici de 18 ani intervențiile de chirurgie bariatrică devin din ce în ce mai frecvente și sunt aprobate de către Academia Americană de Pediatrie. Sunt luate în discuție cazurile de obezitate severă cu recomandarea ca aceste operații să se desfășoare în centre de excelență sub programe de înaltă calitate și care oferă îngrijire pe termen lung (urmărire periodică pe tot parcursul vieții) [32].

Opțiuni de tratament chirurgical

Chirurgia bariatrică este la momentul actual cea mai eficientă metodă de tratament pentru obezitatea

morbidă și are ca rezultat ameliorarea sau remiterea majorității afecțiunilor asociate obezității, precum și scăderea durabilă în greutate cu îmbunătățirea calității vieții.

Cele mai frecvente patru operații bariatrice efectuate la nivel mondial sunt bypass-ul gastric pe ansă în Y a la Roux, gastric sleeve-ul, diversia bilio-pancreatică cu interpoziție duodenală și inelul gastric ajustabil. Toate aceste operații sunt realizate preponderent prin abord laparocopic. Chirurgia bariatrică este sigură, cu o mortalitate comparabilă cu cea a operațiilor chirurgicale elective. Evidențele din literatura medicală (nivel 1) demonstrează eficacitatea și superioritatea chirurgiei bariatrice în comparație cu terapia medicală convențională [25, 33].

Operațiile pentru slăbit includ o combinație de proceduri restrictive (limitarea volumului gastric și a volumului alimentar ingerat), proceduri de malabsorbție și proceduri de alterare a hormonilor sistemului digestiv. Ele influențează sațietatea, absorbția nutrienților, sensibilitatea la insulină și comportamentul alimentar pentru a obține scăderea în greutate și menținerea unei greutăți corporale cât mai apropiată de cea normală.

Centrele specializate în tratamentul obezității trebuie să dispună de echipe multidisciplinare care să ofere o îndrumare complexă și completă cu privire la nutriție, modificarea stilului de viață, impactul psiho-emoțional. Pregătirea adecvată de ordin fizic și psihologic, precum și o evaluare preoperatorie corectă, reprezintă fundamentul absolut necesar pentru ca pacientul să aibă succes în urma unei intervenții bariatrice. Îngrijirea adecvată include și supravegherea pe tot parcursul vieții. Un program bariatric de încredere va oferi o informare detaliată și realistă pentru potențialii candidați la tratamentul chirurgical, prezentând obiectiv toate avantajele și dezavantajele acestor intervenții.

Operațiile bariatrice stimulează pierderea în greutate pe baza a trei mecanisme fundamentale:

1) Malabsorbție,

2) Restricție de volum.

3) Influențarea răspunsului neurohormonal care reglează senzația de foame și echilibrul energetic.

Unele intervenții combină atât o componentă restrictivă, cât și o componentă malabsorbtivă (tabel 40.2) [34, 35, 36].

Bypass-ul gastric pe ansă în Y a la Roux

Operația presupune, în primă fază, crearea unui rezervor gastric de mici dimensiuni (< 30 ml) la nivelul regiunii sale proximale (fornix). Acesta va fi complet separat de restul stomacului distal.

Intestinul subțire urmează a fi divizat la o distanță cuprinsă între 50 până la 150 cm, distal de ligamentul lui Treitz. Prin secționarea intestinului, chirurgul dă naștere unui segment intestinal bilio-pancreatic (proximal), care transportă secrețiile din stomacul exclus, ficat și pancreas și la un segment distal denumit segment Roux sau ansă alimentară. Segmentul distal este anastomozat la noul rezervor gastric și funcționează pentru a prelua alimentele ingerate. Ansa bilio-pancreatică și ansa alimentară sunt apoi conectate la 75 până la 150 cm distal de anastomoza gastrojejunală. Rezervorul alimentar mic și orificiul de evacuare anastomotic îngust servesc la restricția aportului caloric. Digestia și absorbția majoră a nutrienților au loc în segmentul intestinal distal de anstomoza dintre ansa bilio-pancreatică și ansa alimentară (segmentul intestinal comun) unde sucurile digestive se amestecă cu alimentele (fig. 40.5).

Pierderea excesului de greutate după doi ani de la bypass-ul gastric este de aproximativ 70%.

Tabel 40.2. Tipuri de intervenții chirurgicale bariatrice după mecanismul de producere a scăderii în greutate

Intervenții restrictive
Inelul gastric ajustabil
Gastric sleev-ul Gastroplastia verticală (calibrată) – procedeul Mason
Intervenții malabsortive
Bypass-ul jejuno-ileal sau jejuno-colic
Diversia bilio-pancreatică Diversia biliopancreatică cu interpoziție duodenală
Intervenții cu mecanism mixt
Bypass-ul gastric
Bypass-ul duodebo-ileal

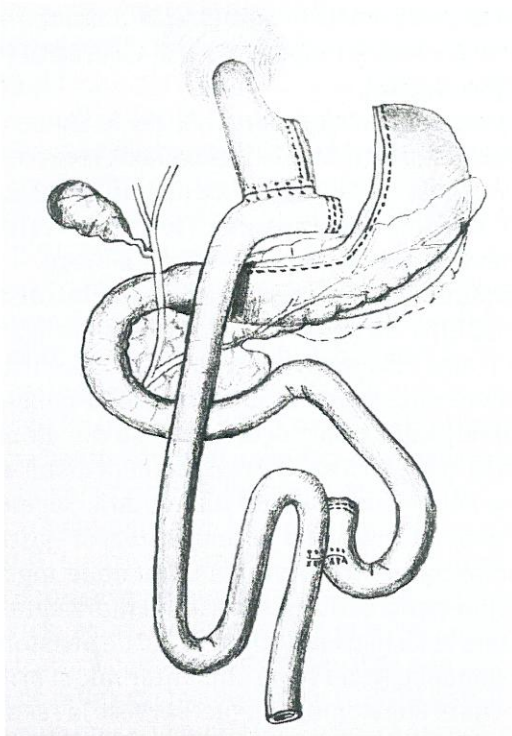


Fig.40.5. Reprezentare schematică a aspectului final după bypass-ul gastric

Avantaje:

- scădere în greutate mai eficientă decât după intervenţii pur restrictive
- incidenţa scăzută a malnutriţiei protein-calorice şi a diareei
- ameliorare sau remisie rapidă a comorbidităţilor (de ex. DZ de tip 2)
- reducerea apetitului
- rezultatul pierderii ponderale nu este dependent de dietă

Dezavantaje:

- sindrom Dumping
- grad de dificultate tehnică ridicat cu risc mai crescut de complicaţii perioperatorii
- efect malabsorntiv cu necesitatea suplimentării deficientelor de vitamine şi minerale pe viată

Gastric sleeve-ul sau gastrectomia longitudinală

Intervenţia de gastric sleeve este o gastrectomie parţială care constă în îndepărtearea cvasicompletă a marii curburi gastrice (80-85 % din stomac este rezecat). Această tubulizare a stomacului reduce volumul gastric la aproximativ 100 ml. Mecanismul pierderii în greutate este preponderent restrictiv, prin limitarea aportului alimentar. Procesul de slăbire este potenţat însă şi de modificările hormonale rezultate prin rezecţia regiunii fundice, bogată în celule producătoare de grelină (fig. 40.6) [36].

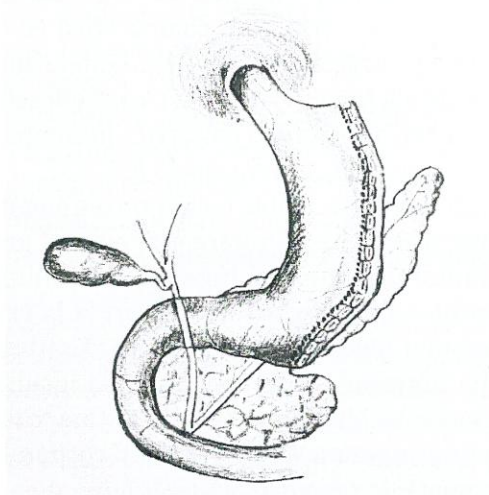


Fig.40.6. Reprezentare schematică a aspectului final după gastric sleeve

Pierderea excesului de greutate după doi ani de la gastric sleeve este de aproximativ 60%.

Avantaje:

- circuitul alimentar rămâne nemodificat
- intervenţie relativ facilă din punct de vedere tehnic cu posibilitate uşoară de conversie la altă procedură bariatrică (tratament etapizat)
- rezultate bune referitoare la pierderea în greutate şi ameliorarea comorbiditaţilor
- reducerea apetitului

Dezavantaje:

- fistula tranşei de rezectie gastrică este dificil de tratat datorită presiunii crescute în tubul gastric restant
- rată mai crescută a BRGE
- rezultatele pe termen lung sunt dependente de modificarea dietei si a stilului de viaţă.

Diversia bilio-pancreatică cu interpoziție duodenală

Rolul acestei operații în rândul tratamentelor bariatrice nu a fost încă clar stabilit. Unii chirurgi efectuează această intervenție pentru pacienții cu IMC > 50 kg/m^2, în timp ce alții o rezervă ca variantă de revizie în caz de eșec a unui tratament bariatric anterior. Diversia bilio-pancreatică are ca rezultat malabsorbția grăsimilor și a amidonului. Utilizarea sa pe scară largă a fost limitată de ratele ridicate de malnutriție proteică, anemie, diaree și ulcerații anastomotice [37]. Acest tip de inconveniente sunt mai reduse pentru diversia bilio-pancreatică cu interpoziție duodenală (fig. 40.4). Totuși, nu trebuie uitat că aceste dezavantaje se însumează cu complicațiile asociate gastrectomiei longitudinale.

Deoarece este o operație dificilă din punct de vedere tehnic, cu o rată importantă de complicații, această alternativă de tratament chirurgical a obezității nu a fost pe deplin acceptată.

Pierderea excesului de greutate după doi ani de la diversia bilio-pancreatică cu interpoziție duodenală este de aproximativ 80%.

Avantaje:

- lipsa restricțiilor alimentare
- pierdere în greutate eficientă, rapidă și durabilă

Dezavantaje:

- diaree și flatulență cu o medie de minim 4 scaune pe zi
- avitaminoză A, D, E și K (cecitate nocturnă, osteoporoză)
- anemie prin deficit de fier (similară cu bypass-ul gastric)
- malnutriție protein-calorică
- sindrom Dumping

Inelul gastric ajustabil

Acest tip de intervenție laparoscopică este pur restrictivă și are ca scop compartimentarea porțiunii superioare a stomacului prin plasarea unui inel din silicon în jurul regiunii fundice gastrice, imediat sub jonctiunea esogastrică. Acest inel de silicon este conectat printr-un cateter la un port implantabil plasat sub piele și care permite injectarea sau aspirarea de ser fiziologic, cu strangerea sau relaxarea inelului. Scopul ajustărilor diametrului inelului este de a oferi pacientului o restricție de aport alimentar la aproximativ 50 ml de hrană uscată, care să ofere sațietate timp de cel puțin 2 ore după masă. Inelul gastric ajustabil (fig. 40.7) a câștigat o atenție deosebită în rândul chirurgilor bariatrici și a pacienților datorită simplității intervenției și a complicațiilor perioperatorii reduse.

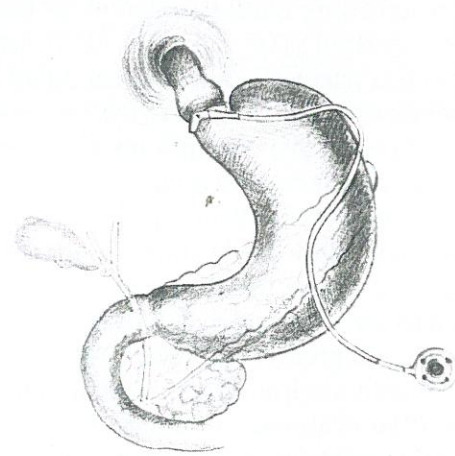


Fig.40.7. Reprezentare schematică a aspectului final după montare de inel gastric ajustabil

Pierderea excesului de greutate după doi ani de la montarea de inel gastric ajustabil este de aproximativ 50-60%.

Montarea laparoscopică de inel gastric ajustabil este efectuată tot mai rar în practică contemporană, scăzând de la 24% din totalul procedurilor bariatrice în 2003 la 0,9% în 2019. Această tendință se poate datora procentului relativ modest de pierdere a excesului de greutate corelat cu rate ridicate de recidivă (redobândire a greutății) și necesitatea practicării frecvente a unor operații de revizie. Treptat, inelul gastric ajustabil a fost înlocuit de alte operații bariatrice cu rezultate superioare și cu o mai bună rezoluție a comorbidităților (de ex. gastric sleeve-ul) [38].

Alte intervenții bariatrice

În afara variantelor de tratament bariatric prezentate mai sus, merită trecute în revistă următoarele posibilități terapeutice: plicatura gastrică

laparoscopică, mini bypass-ul gastric pe ansă în omega, bypass-ul duodenoileal cu sleeve gastric și anastomoză unică, montarea de balon intragastric, gastroplastia longitudinală endoscopică.

Chirurgia bariatrică și sindromul de apnee în somn

Prevalența sindromului de apnee în somn la persoanele cu obezitate variază de la 35% la 94%, majoritatea studiilor raportând o rată > 60% [38]. Astfel, un screening rapid și accesibil, pe baza unui chestionar de tipul STOP-Bang (fig. 40.8), este recomandat la toți pacienții care sunt candidați pentru o intervenție chirurgicală bariatrică.

În cazul celor care prezintă un risc mediu sau înalt, se impune efectuarea unui consult pneumologic și a polisomnografiei. Pentru pacienții cu diagnostic confirmat de sindrom de apnee în somn moderat sau sever se va iniția terapia cu presiune continuă pozitivă a căilor respiratorii (CPAP).

O pierdere în greutate de circa 10% poate ameliora semnificativ sindromul de apnee în somn. Studii multiple care evaluează eficiența tratamentelor chirurgicale bariatrice au demonstrat efectele pozitive asupra îmbunătățirii indicelui apnee-hipopnee (AHI) și a simptomatologiei pacienților cu sindrom de apnee în somn. Unele cercetări raportează de exemplu, procente de remisie cuprinse între 49% și 98% pentru o scădere în greutate > 30% (39). Metaanaliza lui Wong A.M. și colaboratorii prezintă însă date contradictorii [40] și evidențiază necesitatea unei urmăriri riguroase și pe termen lung a acestor bolnavi, cu repetarea seriată a testelor de polisomnografie.

Chestionar STOP – BANG

Chung F et al Anesthesiology 2008 and BJA 2012

Nume Prenume _____

CNP _____

Data _____

Scor ____

Indica riscul dumneavoastra de a suferi de Sindromul de Apnee in Somn de tip Obstructiv

STOP		
Sforăiti zgomotos (mai tare decât vorbitul cu voce tare sau astfel incat puteti fi auzit prin ușile închise)?	DA	NU
Va simtiti adesea obosit(a), epuizat(a), somnolent(a) in timpul zilei?	DA	NU
A observat cineva a vi se opri respiratia sau va sufocati in timpul somnului?	DA	NU
Ati fost vreodata tratat pentru hipertensiune arteriala?	DA	NU

BANG		
IMC (indicele de masa corporala) mai mare de 35 kg m^2?	DA	NU
Vârsta peste 50 de ani?	DA	NU
Circumferinta gatului mai mare de 40 cm barbat, de 37 cm femeie?	DA	NU
Sex Masculin?	DA	NU

SCOR TOTAL	

Risc crescut de SASO: 5 – 8 raspunsuri "DA";
Risc intermediar de SASO: 3 – 4 raspunsuri "DA";
Risc scazut de SASO: 0 – 2 raspunsuri "DA";

Fig.40.8. Chestionar STOP-BANG

BIBLIOGRAFIE

1. James W. WHO Recognition of the Global Obesity Epidemic. International Journal of Obesity. 2008;32(S7): S120-S126
2. Data and statistics [Internet]. Euro.who.int. 2022 [cited 10 May 2022]. Available from: https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics
3. Ward Z, Bleich S, Cradock A, Barrett J, Giles C, Flax C et al. Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. New England Journal of Medicine. 2019;381(25):2440-2450
4. Over half of adults in the EU are overweight [Internet]. Ec.europa.eu. 2022 [cited 10 May 2022]. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/ddn-20210721-2
5. Hopkins K, Lehmann E. Successful medical treatment of obesity in 10th century Spain. The Lancet. 1995;346(8972):452
6. Buchwald H, Buchwald J. Evolution of Operative Procedures for the Management of Morbid Obesity 1950-2000. Obesity Surgery. 2002;12(5):705-717
7. Moshiri M, Osman S, Robinson T, Khandelwal S, Bhargava P, Rohrmann C. Evolution of Bariatric Surgery: A Historical Perspective. American Journal of Roentgenology. 2013;201(1): W40-W48
8. Mason E, Ito C. Gastric Bypass in Obesity. Surgical Clinics of North America. 1967;47(6):1345-1351
9. Griffen W, Young V, Stevenson C. A Prospective Comparison of Gastric and Jejunoileal Bypass Procedures for Morbid Obesity. Annals of Surgery. 1977;186(4):500-509
10. Wittgrove A, Clark G, Tremblay L. Laparoscopic Gastric Bypass, Roux-en-Y: Preliminary Report of Five Cases. Obesity Surgery. 1994;4(4):353-357
11. Buchwald H, Oien D. Metabolic/Bariatric Surgery Worldwide 2011. Obesity Surgery. 2013;23(4):427-436
12. Rutledge R. The Mini-Gastric Bypass: Experience with the First 1,274 Cases. Obesity Surgery. 2001;11(3):276-280
13. Georgiadou D, Sergentanis T, Nixon A, Diamantis T, Tsigris C, Psaltopoulou T. Efficacy and safety of laparoscopic mini gastric bypass. A systematic review. Surgery for Obesity and Related Diseases. 2014;10(5):984-991
14. Rodgers S, Goss A, Goldney R, Thomas D, Burnet R, Phillips P et al. JAW WIRING IN TREATMENT OF OBESITY. The Lancet. 1977;309(8024):1221-1223
15. Puzziferri N, Roshek T, Mayo H, Gallagher R, Belle S, Livingston E. Long-term Follow-up After Bariatric Surgery. JAMA. 2014;312(9):934
16. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachi V. Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. British Journal of Surgery. 1979;66(9):618-620

17. Scopinaro N. Biliopancreatic Diversion: Mechanisms of Action and Long-Term Results. Obesity Surgery. 2006;16(6):683-689

18. Marceau P, Biron S, Bourque R, Potvin M, Hould F, Simard S. Biliopancreatic Diversion with a New Type of Gastrectomy. Obesity Surgery. 1993;3(1):29-35

19. Hess D, Hess D. Biliopancreatic Diversion with a Duodenal Switch. Obesity Surgery. 1998;8(3):267-282

20. Regan J, Inabnet W, Gagner M, Pomp A. Early Experience with Two-Stage Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass as an Alternative in the Super-Super Obese Patient. Obesity Surgery. 2003;13(6):861-864

21. Johnston D, Dachtler J, Sue-Ling H, King R, Martin I. The Magenstrasse and Mill Operation for Morbid Obesity. Obesity Surgery. 2003;13(1):10-16

22. Biter L, Gadiot R, Grotenhuis B, Dunkelgrün M, van Mil S, Zengerink H et al. The Sleeve Bypass Trial: a multicentre randomized controlled trial comparing the long term outcome of laparoscopic sleeve gastrectomy and gastric bypass for morbid obesity in terms of excess BMI loss percentage and quality of life. BMC Obesity. 2015;2(1)

23. PORIES W, MACDONALD K, FLICKINGER E, DOHM G, SINHA M, BARAKAT H et al. Is Type II Diabetes Mellitus (NIDDM) a Surgical Disease?. Annals of Surgery. 1992;215(6):633-643

24. Peeters A, Barendregt J, Willekens F, Mackenbach J, Mamun A, Bonneux L. Obesity in Adulthood and Its Consequences for Life Expectancy: A Life-Table Analysis. Annals of Internal Medicine. 2003;138(1):24

25. Arterburn D, Telem D, Kushner R, Courcoulas A. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults. JAMA. 2020;324(9):879

26. Arterburn D, Olsen M, Smith V, Livingston E, Van Scoyoc L, Yancy W et al. Association Between Bariatric Surgery and Long-term Survival. JAMA. 2015;313(1):62

27. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Zundel N, Buchwald H et al. Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. Obesity Surgery. 2017;27(9):2279-2289

28. Campos G, Khoraki J, Browning M, Pessoa B, Mazzini G, Wolfe L. Changes in Utilization of Bariatric Surgery in the United States From 1993 to 2016. Annals of Surgery. 2020;271(2):201-209

29. Burguera B, Agusti A, Arner P, Baltasar A, Barbe F, Barcelo A et al. Critical assessment of the current guidelines for the management and treatment of morbidly obese patients. Journal of Endocrinological Investigation. 2007;30(10):844-852

30. Mechanick J, Apovian C, Brethauer S, Garvey W, Joffe A, Kim J et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures – 2019 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. Surgery for Obesity and Related Diseases. 2020;16(2):175-247

31. Iranmanesh P, Boudreau V, Ramji K, Barlow K, Lovrics O, Anvari M. Outcomes of bariatric surgery in elderly patients: a registry-based cohort study with 3-year follow-up. International Journal of Obesity. 2021;46(3):574-580

32. Armstrong S, Bolling C, Michalsky M, Reichard K, Haemer M, Muth N et al. Pediatric Metabolic and Bariatric Surgery: Evidence, Barriers, and Best Practices. Pediatrics. 2019;144(6)

33. Nguyen N, Varela J. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2016;14(3):160-169

34. Elder K, Wolfe B. Bariatric Surgery: A Review of Procedures and Outcomes. Gastroenterology. 2007;132(6):2253-2271

35. Roux C, Aylwin S, Batterham R, Borg C, Coyle F, Prasad V et al. Gut Hormone Profiles Following Bariatric Surgery Favor an Anorectic State, Facilitate Weight Loss, and Improve Metabolic Parameters. Annals of Surgery. 2006;243(1):108-114

36. Karamanakos S, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides T. Weight Loss, Appetite Suppression, and Changes in Fasting and Postprandial Ghrelin and Peptide-YY Levels After Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy. Annals of Surgery. 2008;247(3):401-407

37. Nelson D, Blair K, Martin M. Analysis of Obesity-Related Outcomes and Bariatric Failure Rates with the Duodenal Switch vs Gastric Bypass for Morbid Obesity. Archives of Surgery. 2012;147(9):847

38. Ashrafian H, Toma T, Rowland S, Harling L, Tan A, Efthimiou E et al. Bariatric Surgery or Non-Surgical Weight Loss for Obstructive Sleep Apnoea? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses. Obesity Surgery. 2014;25(7):1239-1250

39. Sarkhosh K, Switzer N, El-Hadi M, Birch D, Shi X, Karmali S. The Impact of Bariatric Surgery on Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review. Obesity Surgery. 2013;23(3):414-423

40. Wong A, Barnes H, Joosten S, Landry S, Dabscheck E, Mansfield D et al. The effect of surgical weight loss on obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis. Sleep Medicine Reviews. 2018;42:85-99

41

PATOLOGIA MEDIASTINALĂ

Carmen Monica Pop

Anatomia mediastinului

Mediastinul reprezintă porțiunea centrală a cavității toracice cu forma de trunchi de con cu baza situată inferior (fig. 41.1). Prezintă 6 pereți:

- Anterior: plastronul sternocostal
- Posterior: coloana vertebrală, regiunea toracală
- Superior: apertura toracică superioară
- Inferior: diafragmul
- Lateral: cele 2 pleure mediastinale

Planul care unește oblic de sus în jos și dinspre anterior spre posterior unghiul sternal Louis și a 4a vertebră toracală în porțiunea marginii inferioare delimitează mediastinul în 2 etaje:

- Superior
- Inferior

Planurile frontale [2], peripericardic (anterior) și retropericardic (posterior) divid mediastinul inferior în 3 porțiuni:

- Anterior
- Mijlociu
- Posterior

Conținut mediastinal

a) **Mediastinul superior** – între apertura toracică superioară, unghiul sternal inferior, posterior fața anterioară a vertebrelor toracice, anterior fața

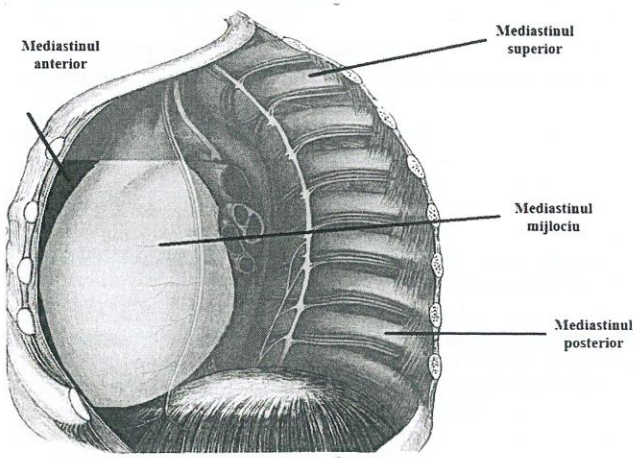


Fig.41.1. Mediastinul – sursa Internet

dorsală a sternului – **conține**: timus, trahee, esofag, arcul aortic, trunchiul brahiocefalic, artera carotidă comună stângă, artera subclaviculară stângă, vena cavă superioară, venele brahiocefalice, arcul venei azygos, ductul toracic, nervul vag stâng și drept, nervul laringeu, nervul cardiac, nervul frenic stâng și drept.

b) **Mediastinul anterior** – între suprafața posterioară a sternului și partea anterioară a vaselor mari și a pericardului – **conține**: timus, ramuri ale

arterelor toracice interne, noduli limfatici parasternali, ramuri ale vaselor toracice interne.

c) **Mediastinul mijlociu** – sacul pericardic anterior și posterior – **conține**: inima și vasele mari, trahee, bronhii principale, artera ascendentă aortă, trunchiul arterei pulmonare, artere pericardiofrenice, vena cavă superioară, venele pulmonare, vene pericardiofrenice, nervul vag, nervul frenic, lanțul ganglionar simpatic.

Mediastinul posterior – de la pericardul anterior la suprafața ventrală a coloanei toracice posterioare – **conține**: esofag, artera descendentă toracică, vena azygos, vena hemiazygos, ductul toracic, nervul vag, nervul splahnic, lanțul ganglionar simpatic [1, 2, 3, 4].

Introducere

Masele mediastinale benigne sau maligne se pot dezvolta din structurile aflate la nivelul mediastinului, din structurile care traversează mediastinul, sau pot fi reprezentate de metastazele unor formațiuni tumorale localizate în organism [5, 6, 7].

Simptomatologie

Apărută datorită fenomenelor de compresiune sau efectelor sistemice asupra organismului. În general leziunile maligne sunt simptomatice.

- Fenomele de compresiune pot fi reprezentate de: tuse, stridor, hemoptizie, dispnee, durere toracică, disfagie, disfonie/voce bitonală (compresia nervului laringeu recurent), sughiț (iritarea nervului frenic), sindrom de venă cavă superioară cu edeme în regiunea superioară a corpului, hipotensiune datorată compresiei cardiace sau sindromul Claude Bernard Horner datorită implicării lanțului simpatic nervos cervical (mioză, ptoză palpebrală, enoftalmie).
- Efecte sistemice: febră, transpirații nocturne, scădere ponderală – în cazul limfoamelor, sindromelor paraneoplazice sau timom cu mistenia gravis.

Prin alăturarea diferitelor manifestări clinice se poate determina localizarea leziunii astfel:

- Sindrom mediastinal anterior: durere retrosternală pseudoanginoasă asociată cu sindrom de venă cavă superioară
- Sindrom mediastinal mediu: simptomatologie respiratorie de tip dispnee, wheezing, tuse seacă iritativă și sindromul bronhorecurențial Dieulafoy (paralizia nervului laringeu recurent stâng)
- Sindrom mediastinal posterior: nevralgie intercostală și disfagie.

Anamneza și examenul clinic obiectiv sunt foarte importante. Vârsta și sexul sunt extrem de importante, în vederea efectuării diagnosticului diferențial, deoarece există anumite subtipuri ale maselor mediastinale, care variază foarte mult în funcție de aceste 2 criterii. Este necesară examinarea stațiilor ganglionare – prezența limfadenopatiilor. Debutul poate fi lent, ani (timom), sau rapid (limfom). Pot asocia sindroame paraneoplazice (timom) sau mase testiculare (tumoră a celulelor germinale).

Examinările de laborator

Markeri tumorali – utili în cazul timoamelor sau a formațiunilor tumorale germinale.

- Anticorpi anti receptor de acetilcolină – tumori timice, miastenia gravis.
- AFP (alfa-fetoproteina) – formațiuni tumorale germinale maligne, 60-80% disembriom nonseminomatos
- Beta-hCG (beta-gonadotropină corionică umană) – 10% seminom, 30-50% nonseminom
- LDH (lactat dehidrogenază) – disembrom nonseminomatos, limfom. Nu este la fel de specific ca și AFP sau beta-HCG.

Imagistică

Masele mediastinale pot fi descoperite întâmplător, prin intermediul radiografiei pulmonare, computer tomografiei sau imagisticii prin rezonanță magnetică, efectuate ca și control de rutină sau în cadrul investigațiilor preoperatorii.

a) Computer tomografia (CT) – confirmă prezența maselor mediastinale. Oferă date despre localizare, mărime, contactul cu alte structuri, prezența de fluid, țesut adipos sau calcificări, invazie/compresie asupra altor structuri – necesare în cazul unei intervenții chirurgicale.

b) Imagistică prin rezonanță magnetică (MRI) toracică și/sau cardiacă – face diferența între invazie/compresie, mai ales în cazul maselor mediastinale anterioare gigante.

c) PET-CT – suspiciune de limfom – utilizarea de 18FDG (fluorodeoxiglucoză). Utilă pentru monito-

rizarea răspunsului la tratament. În 14-42% cazuri și chisturile timice sau teratoamele pot acumula FDG [8].

d) Rezonanță magnetică pentru torace sau coloană vertebrală - oferă o evaluare detaliată a maselor mediastinale posterioare, adiacente coloanei vertebrale. RMN este mai bun decât CT pentru a determina dacă o masă se extinde în foramina neuronală sau la nivelul canalului spinal, ceea ce este important pentru planificarea chirurgicală.

e) Scanarea cu tecnețiu – utilă pentru o masă mediastinală despre care se suspectează că este țesut tiroidian ectopic sau gușă substernală.

f) Meta-iodobenzilguanidină - util pentru confirmarea prezenței unui feocromocitom mediastinal.

g) Ecografie scrotală - Pentru o masă mediastinală suspectată sau dovedită a fi o tumoră cu celule germinale, se utilizează ecografia în vederea excluderii unei tumori primare gonadice.

h) 68 Galiu-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-N, N ', N "N" - acid tetraacetic-d-Phe1, Tyr3-octreotat (Ga-68 DOTATATE) PET / CT - stadializarea tumorilor neuroendocrine timice [9, 10].

Diagnostic

Pentru stabilirea diagnosticul definitiv, este necesar un fragment bioptic, care poate fi obținut fie preoperator, fie intraoperator.

Biopsia este necesară pentru confirmarea diagnosticului, înainte de tratamentul definitiv. Chisturile de duplicare nu necesită biopsie, dacă imagistica demonstrează în mod clar o leziune chistică fără nicio anomalie a țesuturilor moi care ar putea reprezenta prezența unui neoplasm. Indiferent de metoda de biopsie utilizată (percutanată, endobronșică, chirurgicală), patologia ar trebui să confirme, că s-a obținut țesut diagnostic adecvat, fie prin evaluare citologică, fie prin secțiune înghețată. S-a demonstrat că utilizarea examenului citologic rapid la fața locului (ROSE) crește randamentul diagnosticului biopsiilor transbronșice de la 65 la 80%. Dacă este necesar, trebuie efectuate biopsii suplimentare în timp ce pacientul este încă sedat sau anesteziat, astfel încât, acesta să nu treacă prin proceduri diagnostice repetate [11].

Decizia de a realiza o biopsie poate fi dificilă atunci când un pacient prezinta în mod clar o masă mediastinală anterioară rezecabilă, dar scenariul clinic nu permite distincția definitivă între formațiuni (limfom sau timom). Se preferă confirmarea diagnosticului prin biopsie atunci când limfomul este suspectat. Riscul de a renunța la biopsie și de a nu obține un diagnostic de pre-rezecție duce la posibilitatea ca medicul chirurg să rezece un limfom care ar fi putut fi gestionat cu tratament nonchirurgical. Pe de altă parte, biopsia (percutanată, endobronșică, chirurgicală) a timomului încapsulat poate provoca diseminarea tumorală. Este o situație rar întâlnită, dar însămânțarea spațiului mediastinal, a pleurei sau a tractului acului de puncție, duce la apariția unor situații în care intervenția chirurgicală nu este cu efect curativ fără radioterapie adjuvantă. De asemenea, există posibilitatea ca în urma biopsiei să rezulte însămânțarea cavității pleurale ceea ce schimbă o situție curabilă într-una cu posibilitate de recurență [12, 13].

În cazul maselor mediastinale posterioare, este indicată biopsia prerezecție, dacă diagnosticul nu a fost clar stabilit, dacă masa implică structuri considerate nerezecabile sau dacă aceasta pare rezecabilă, dar rezecția ar fi extinsă și ar necesita reconstrucție complexă (tumori neurogene sau sarcoame), preferabil în aceste cazuri este utilizarea biopsiei CT ghidate.

Există situații când, în ciuda biopsiei realizare corespunzător diagnosticul nu poate fi stabilit. De exemplu, în limfomul Hodgkin sclerozant nodular, țesutul anormal poate fi dominat de fibroză, cu un număr redus de celule necesare pentru stabilirea fermă a diagnosticului. Dacă biopsia nu este complet diagnostică (rar), trebuie continuat tratamentul pe baza diagnosticului cel mai probabil, având în vedere caracteristicile clinice, imagistice și patologice.

Biopsie percutană – utilă pentru formațiuni mediastinale anterioare și posterioare, care pot fi adesea biopsiate sub ghidaj CT. Randamentul diagnosticului de biopsie percutanată a maselor mediastinale este de 74-77%, cu o rată de până la 100% pentru neoplasmele timice, dar un rezultat nediagnostic apare la 75% dintre pacienții diagnosticați cu limfom [14, 15].

Biopsia cu ac de bază este preferată în detrimentul aspirației cu ac fin (FNA), deoarece FNA nu permite diferențierea între posibilele diagnostice. Un studiu a arătat că, biopsia cu ac de bază a avut un randament diagnostic de 77%, comparativ cu 60% pentru FNA. În cazul afecțiunilor maligne și subtipurilor acestora, este necesară obținerea unei probe în cantitate mai mare, în vederea efectuării imunohistochimiei și citometriei, lucru nerealizabil prin FNA.

Biopsie endobronșică (EBUS) - când masa mediastinală este situată imediat adiacentă unei căi respiratorii. Leziunile în aceste locuri sunt adesea dificil de accesat percutanat, chiar și cu ghidare imagistică radiografică datorită proximității structurilor vasculare majore.

Biopsie endoscopică - Ecografia endoscopică prin esofag poate permite FNA pentru anumite mase mediastinale posterioare periesofagiene.

Biopsie chirurgicală – în cazul în care celelalte metode de biopsie nu oferă date suficiente necesare stabilirii unui diagnostic cert. Abordările minim invazive (mediastinoscopie, toracoscopie asistată video) pot fi încercate înaintea abordării chirurgicale deschise.

Mediastinotomia anterioară (procedura Chamberlain) – pentru leziunile substernale. Leziunile anterioare deplasează structurile normale mediastinale, ceea ce permite efectuarea unei biopsii fără a pătrunde în spațiul pleural, reducând riscul de pneumotorax postoperator, revărsat pleural, necesității de montare a unui tub toracic și însămânțării pleurale a timoamelor.

Mediastinoscopia cervicală – pentru leziunile din mediastinul mijlociu. Un mediastinoscop este introdus printr-o mică incizie suprasternală și direcționat în mediastin. Această abordare este eficientă pentru obținerea țesutului din masele mediastinale care sunt adiacente căilor respiratorii. Leziunile din spațiul paratraheal și subcarinal pot fi prelevate în siguranță cu această abordare. O mediastinoscopie extinsă care explorează alte zone adiacente vaselor mari din mediastinul mijlociu poate fi, de asemenea utilă.

Toracoscopia asistată video și chirurgia toracoscopică asistată video (VATS) pot fi efectuate toracic bilateral. Această abordare, poate fi asociată cu durere postoperatorie crescută comparativ cu alte proceduri minim invazive; cu toate acestea, viziunea anatomică excelentă permite, de asemenea, biopsia țesutului oriunde în mediastin, chiar și structuri imediat adiacente, cum ar fi aorta, alte vase mari sau inima. Biopsia VATS se efectuează în general numai dacă o altă metodă nu a reușit să realizeze diagnosticul.

Rezecția chirurgicală - Abordarea chirurgicală cea mai adecvată pentru rezecția unei mase mediastinale depinde de pacient, de locația și dimensiunea leziunii, de diagnosticul prezumtiv și de preferința și experiența chirurgului care efectuează rezecția. Opțiunile pentru rezecția chirurgicală includ abordări minim invazive (VATS) sau abordări tradiționale deschise (toracotomie, sternotomie mediană, toracosternotomie, hemitoracosternotomie).

Evaluarea anatomică și planificarea chirurgiei, sunt importante în vederea scăderii morbidității și stabilirii tipului de intervenție corespunzător. Relația dintre masa mediastinală, vena cavă superioară și căile respiratorii trebuie examinată. Abordul chirurgical - depinde de locația, natura și dimensiunea leziunii. În general, leziunile care pot fi abordate prin toracotomie pot fi abordate și cu VATS. Ambele metode, implică abordarea și rezecția masei mediastinale dintr-o anumită parte a toracelui. Cu toate acestea, câmpul vizual îmbunătățit oferit de toracoscop cu o abordare minim invazivă (VATS, chirurgie toracoscopică asistată de robot [RATS]) permite ca această abordare să fie utilizată pentru unele mase mediastinale anterioare care traversează linia mediană (timom). O abordare minim invazivă este în general rezervată tumorilor cu dimensiuni mai mici de 4 până la 5 centimetri, deși nu există criterii de dimensiune definitive [16, 17].

Diagnostic diferențial

Diagnostic diferențial al patologiilor mediastinale (tabel 41.1).

Patologia mediastinului anterior (tabel 41.2).

Patologia mediastinului mediu: tumori și adenopatii (tabel 41.3), alte afecțiuni (tabel 41.4), pseudotumori și afecțiuni de vecinătate (tabel 41.5).

Patologia mediastinului posterior: tumori (tabel 41.6), pseudotumori și afecțiuni de vecinătate (tabel 41.7).

Tabel 41.1. Diagnostic diferențial al patologiilor mediastinale – sursa: Approach to the adult patient with a mediastinal mass

Mediastin anterior	Mediastin mijlociu	Mediastin posterior
Timus • Timom • Chist timic • Hiperplazie timică • Carcinom timic	Chist bronhogenic	Tumori neurogenice • Neurofibrom • Neurilemom • Neurosarcom • Ganglioneurom • Ganglioneuroblastom • Neuroblastom • Chemodectom • Feocromocitom
Limfom	Chist pericardic	Meningocel
Tumoră a celulelor germinale • Teratom • Seminom • Non-seminom – Tumoră de sac vitelin – Carcinom embrionar – Coriocarcinom	Limfadenopatii • Limfom • Sarcom • Cancer pulmonar metastatic	Leziuni ale coloanei vertebrale toracice
Tiroidă intratoracică • Gușă substernală • Țesut tiroidian ectopic	Chist enteric	
Adenom paratiroid	Tumoră esofagiană	
Hemangiom	Anomalii vasculare	
Lipom		
Liposarcom		
Fibrom		
Fibrosarcom		
Hernia formen Morgagni		

Tumori embrionare mediastinale

Disembrioame unitisulare „homoplastice"

Chist bronhogen

Chisturile bronhogene sunt cele mai frecvente leziuni, care apar în timpul embriogenezei, ca urmare a formării pulmonare anormale. Sunt formațiuni tumorale independente de arborele bronșic, comunicând cu acesta, doar în cazul complicațiilor infecțioase.

Pot fi localizate paratraheal, carinal, paraesofagian sau hilar și mai rar, pleural, diafragmatic, pericardic sau retroperitoneal. Afectează mai frecvent lobii inferiori pulmonari și sexul masculin.

Structură. Sunt formate din epiteliu de tip respirator (epiteliu ciliar columnar pseudostratificat), cu zone de metaplazie scuamoasă. Pereții conțin celule musculare netede, glande mucoase și țesut cartilaginos în compoziție.

Simptomatologie: durere substernală, tuse, dispnee, sau în caz de fistulă, hemoptizia, febră și tuse productivă.

Imagistic. Radiografia toracelui decelează opacități rotunde sau ovale în lungul axului aerian, solitare,

Tabel 41.2. Patologia mediastinului anterior [după Chrétien]

Etajul	Natura	Aspecte radiologice obișnuite	Alte examinări utile	Particularități
Superior	Gușă intratoracică	*Standard*: opacitate latero-traheală, care comprimă traheea *Profil*: opacitate piriformă, retrosternală *Tomografie*: uneori calcificări de gușă. Deformări traheale	Scintigrafie tiroidiană (fixare slabă) Opacifieri esofagiene Flebografie: cava superioară. Examen ORL (recurentul drept) Tomodensitometria +++	Cel mai frecvent este bine tolerată. Uneori apare dispnee prin comprimare a traheii
Mijlociu	Tumori timice	*Standard*: opacitate supracardiacă, simetrică sau nu, depășind lateral mediastinul *Profil*: opacitate ovală, sau în virgulă, între stern și cord *Tomografie*: uneori calcificări; tomografie de profil	Electromiogramă +++ Test la prostigmină Dozare anticorpi antitimici, antimușchi, anticord Tomodensitometria +++	Prezența miasteniei: s. hematologic (eritroblastopenie, leucoză) s. endocrine (paratiroidian, tiroidian, suprarenalian) Agammaglobulinemie La pacienții tineri, posibil B. Hodgkin cu debut timic
Inferior	Chisturi seroase pleuropericardice Hernie retro-costo-xifoidiană (adesea epiplocel)	Opacitate care aparține unghiului sternofrenic	Origine supradiafragmatică ↑ Pneumoperitoneu ↓ Origine subdiafragmatică	Urmărire clinică

omogene la nivelul mediastinului mijlociu. De elecție, computer tomografia (CT), care relevă prezența, poziția și raporturile exacte ale opacităților, respectiv densitatea în funcție de conținut. Rezonanța mangnetică nucleară (RMN), oferă informații despre gradul de compresiune și raportul cu cele 2 bronhii, mai ales în cazul chisturilor subcarinare.

Diagnostic diferențial

- Chist hidatic/esofagian
- Tuberculoză pulmonară
- Abces pulmonar
- Neoplasm
- Infecții fungice
- Malformații vasculare

Complicațiile sunt reprezentate de apariția infecțiilor pulmonare și a compresiei traheobronșice.

Tratamentul de elecție este cel chirurgical, care stabilește diagnosticul pozitiv, previne apariția complicațiilor și ameliorează simptomatologia. Se optează pentru toracotomie sau VATS (toracoscopie video asistată) [19, 20, 21, 22].

Chisturi paraesofagiene și duplicațiile esofagiene

Chist paraesofagian

Anatomopatologic sunt împărțite în:

- Gastroenterogene (formate din mucoasă gastrică, intestinală sau esofagiană)
- Bronhogene (epiteliu de tip respirator) intramurale sau extramurale. Chisturile bronhogene paraesofagiene extramurale sunt cele mai frecvent întâlnite.

Tabloul clinic. Pot fi asimptomatice, sau simptomatice cu disfagie și durere toracică. Chisturile paraesofagiene cu comunicarea lumenului, prezintă în compoziție aer/lichid de la nivelul esofagului.

Imagistic. Radiografia sugerează leiomiom în chiste intramurale. CT-ul confirmă diagnosticul de

Tabel 41.3. Patologia mediastinului mediu. Tumori și adenopatii [după Chrétien]

Tipul	Natura	Afecțiunea	Aspecte radiologice obișnuite	Alte examinări utile	Particularități
Adenopatie	Malignă	Hodgkin	Adenopatii laterotraheale. Afecțiuni pleurale, pulmonare tardive	NFS – măduvă – biopsie ggl. Tomodensitometrie + Limfografie Reacție tuberculinică Flebografie cavă superioară	Se însoțește frecvent de adenopatie cervicală sau axilară. Cancer loco-regional sau la distanță
Adenopatie	Malignă	Limfoame maligne nonhodgkiniene	Opacitate mediastinală cu extindere anterioară, omogenă, simetrică, care se extinde rapid	Examen ORL Bronhofibroscopie Tomodensitometrie +	
Adenopatie	Malignă	Metastatică	Adenopatii unice sau multiple (adesea neregulate)	Biopsie bronșică Biopsie ggl. Tomodensitometrie +	Cancer loco-regional sau la distanță
Adenopatie	Malignă	Sarcoidoză	Adenopatii pediculare bilaterale, simetrice, necompresive, asociate uneori cu imagini reticulonodulare	Anergie tuberculinică Biopsie bronșică Biopsie ggl. Test Kveim Lavaj bronhoalveolar	Sarcoidoza este cauza cea mai frecventă de adenopatii mediastinale în țările industrializate
Adenopatie	Benignă	Tuberculoză	Adenopatii latero-traheale (unilaterale) Imagine parenchim (șancru rar), tulburări de ventilație	Anergie tuberculinică Viraj tuberculinic Bronhoscopie (fistulă) BK în sputa sau aspirat bronșic	
Adenopatie	Benignă	Alte infecții acute, toxoplasmoza, pneumoconioze			

Tabel 41.4. Patologia mediastinului mediu. Alte afecțiuni [după Chrétien]

Chisturi bronhogene	Opacități bine conturate, unilaterale, localizate în regiunea pediculară Tomodensitometrie + Căutarea unui pedicul de origine traheală sau bronșică	Latență clinică ++ Simptomatologie + semne clinice
Chisturi seroase	Opacitate rotunjită sau piriformă Tomodensitometrie +	Latență Evoluție lentă sau complicații
Neurinoame (X, frenic, recurent, plex peribronșic, lipoame, fibroame)	Opacitate densă, unică, omogenă cu margini nete, se proiectează pe flancul lateral al traheii sau între trahee și esofag	Sediul rar pentru neurinom Posibil transformare sarcomatoasă

Tabel 41.5. Patologia mediastinului mediu. Pseudotumori și afecțiuni de vecinătate [după Chrétien]

Natura	Aspect radiologic	Alte examinări utile	Particularități
Anevrisme de aortă	Opacitate paramediană, cu modificarea paralelismului marginilor aortei Semnul siluetei cu butonul aortic	Radioscopie ++ - masă pulsatilă expansive Angiografie Tomodensitometrie + Ecografie +; Dopper. RBW (ectaziile sifilitice rare)	În afară de sifilis, antecedente de episoade dureroase precordiale, sugerând disecția aortei (pulsații ++) sau antecedente traumatice
Cancer bronhopulmonar primitiv	Opacitate unilaterală externă neregulată	Bronhoscopie ++ Examen ORL Cavografie Scintigrafie Tomodensitometrie +	Teren favorabil de cancer bronșic Frecvent carcinoma cu celule mici
Mediastinită fibroasă	Lărgirea mediastinului, mai ales în dreapta	Cavografie Tomodensitometrie +	Frecvent sindrom de venă cavă superioară
Tumori pleurale	Masă mediastinală solitară Opacitate boselată, festonată	Tomodensitometrie + RMN Toracoscopia	Rar se întâlnește colecție pleurală

Tabel 41.6. Patologia mediastinului posterior. Tumori [după Chrétien]

Natura	Aspect radiologic	Alte examinări utile	Particularități
Tumori neurogene: ganglionare, simpatoblastoame, neurofibroame, schwanoame	*Standard*: opacitate densă, omogenă, adesea voluminoasă cu margine externă netă, în contact intim cu mediastinul și coloana vertebrală *De profil*: opacitate rotundă, cu limita anterioară netă, tangent la peretele posterior	Radiografii și tomografii de coloană vertebrală (lărgirea găurii de conjugare, prelungirea intrarahidiană a tumorii) Tomodensitometrie + RMN + Posibil leziuni osoase, costale și vertebrale	Asocierea cu neurofibroame cutanate Sindrom Claude Bernard-Horner, uneori tumori de simpatic
Tumori rare: meningocel	Id.	Id.	Modificări medulare
Chisturi paraesofagiene Mioame esofagiene	Umbră unică, amprentând esofagul	Tranzit baritat Radiografii de coloană (leziuni congenitale)	Disfagie +
Guşă retrotraheală	Opacitate ovoidă sau fusiformă, putându-se prelugi în sus până la pedicul	Scintigrafie Tomodensitometrie +	Foarte rar
Tumori conjunctive		Tomodensitometrie +	

Tabel 41.7. Patologia mediastinului posterior. Pseudotumori și afecțiuni de vecinătate [după Chrétien]

False tumori mediastinale	Mase pulmonare retrohilare Chisturi hidatice
Opacități mediastinale posterioare netumorale	Anevrisme de aorta descendentă Megaesofag (tranzit baritat ++) Abces rece pottic (exceptional)

formațiune tumorală esofagiană. Endoscopia relevă compresiunile fără afectarea mucoasei.

Tratament de elecție chirurgical, în ciuda evoluției benigne.

Duplicația esofagiană

Duplicațiile tractului digestiv sunt rare, mai ales la vârsta adultă. Sunt leziuni sferice sau tubulare, care vin în contact cu tractul digestiv.

Duplicația esofagiană este diagnosticată în copilărie, însă și adulții pot prezenta simptome, de tip: disfagie, durere toracică, dificultăți respiratorii sau hematemeză. Localizarea cea mai frecventă este la nivelul esofagului inferior.

Diagnostic diferențial:

- Chist bronhogen
- Chist hidatic
- Chist pericardic

Tratament de elecție chirurgical, în vederea prevenirii apariției complicațiilor (perforație, hemoragie, infecție sau transformare malignă) [23, 24].

Chisturile de origine vasculară (chisturi hemolimfatice)

Din punct de vedere histologic există:

- Hemangioame chistice, formațiuni tumorale cu conținut lichidian, caracter infiltrativ, perete format din fibre musculare și fibre elastice, dispuse sub formă de ciorchine și acoperite de endoteliu vascular;
- Hemangioame cu structură chistică histologică identică, dar cu conținut sangvin;
- Hemangio-limfangioame, cu structură mixtă.

Sunt formațiuni tumorale angiomatoase benigne, localizate cel mai frecvent la nivelul gîtului, capului, axilei și mai rar la nivelul abdomenului.

Tablou clinic. Majoritatea sunt asimptomatice. Formele care determină fenomene compresive determină apariția dificultăților respiratorii, edemului și circulației colaterale.

Imagistic. Datorită vascularizației bogate, angiografia este de elecție.

Tratament de elecție chirurgical.

Chisturi celomice și pleuropericardice

Chisturile pericardice apar în unghiul cardiofrenic drept în 70% cazuri și pot comunica cu pericardul. Sunt formațiuni cu pereți fini și conținut lichidian.

Chisturile pericardice pot fi asimptomatice și simptomatice. *Simptomele* pot include dificultăți de respirație, insuficiență cardiacă dreaptă secundară compresiei, infecții și hemoragie.

Imagistic. Radiologia pune în evidență opacități bine delimitate, dense, situate la nivelul unghiului cardiofrenic. Examenul CT oferă date suplimetare referitoare la densitate.

Diagnosticul pozitiv se pune pe baza biopsiei.

Drenajul simplu nu este recomandat, datorită recidivei în lipsa unei rezecții complete [25, 26].

Meningocelul

Meningocelul coloanei vertebrale este o hernie a meningelor printr-un defect al coloanei vertebrale. Acesta este localizat cel mai frecvent posterior și în regiunea lombosacrată. Meningocelul intratoracic congenital, este o patologie excepțională.

În majoritate cazurilor este asimptomatic, dar în funcție de mărime și localizare poate determina apariția tusei, dispneii, palpitațiilor. Se poate rupe și determină apariția hidrotoracelui sau hemotoracelui. Poate fi asociat bolii Recklinghausen (neurofibromatoza de tip 1).

Imagistic. Rar, un meningocel spinal anterior poate să apară ca o masă mediastinală posterioară, sau sub forma unor structuri chistice în comunicare cu coloana vertebrală pe imagistică datorită conținutului lichidian (saci plini cu lichid cefalorahidian).

Tratament chirurgical, în cazul în care există o creștere rapidă în dimensiuni sau în cazul apariției simptomelor [27, 28].

Tumori germinative ale mediastinului

Mediastinul este cea mai frecventă localizare pentru tumorile extragonadale cu celule germinale ale adulților. Au originea în celulele ectopice primitive

germinale, care în timpul embriogenezei au ajuns în mediastin.

Tumorile cu celule germinale pot fi benigne (teratoame, chisturi dermoide) sau maligne (seminoame, tumori nonseminomatoase cu celule germinale). Seminoamele sunt mai frecvent întâlnite. La adult majoritatea sunt benigne și la copil maligne.

Tumori germinative benigne ale mediastinului

Teratom benign

Teratoamele benigne cuprind 2/3 din toate tumorile mediastinale cu celule germinale și au o distribuție egală între sexe. Conțin elemente mature de ectoderm, endoderm și mezoderm. Pot fi localizate la nivelul mediastinul anterior (cu predilecție) sau posterior.

Tablou clinic. Adesea sunt găsite întâmplător. Simptomele întâlnite sunt reprezentate de dispnee, durere toracică, tuse productivă, dar și de sindromul de venă cavă superioară, care apare tardiv în evoluție. Au fost raportate cazuri de encefalită paraneoplazică, datorată anticorpilor receptorilor anti-N-metil-D-aspartat, la pacienții cu teratoame benigne ovariene sau mediastinale. Alfa-fetoproteina este normală și, dacă imagistica stabilește diagnosticul de teratom, biopsia nu este necesară.

Imagistic. Opacitate bine delimitată, la nivelul mediastinului anterior, cu dimensiuni crescute, care poate pătrunde și în câmpul pulmonar. Radiologic, sunt formațiuni sferice, lobulare, bine delimitate, care pot prezinta calcificări. CT pune în evidență o masa chistică multiloculară și în 75% cazuri conține țesut adipos.

Tratamentul de elecție este rezecția chirurgicală (sternotomie mediană sau toracotomie) cu prognostic favorabil.

Teratoamele au potențial de degenerescență malignă și pot fi foarte agresive [29, 30, 31].

Tumori germinative maligne ale mediastinului

Mediastinul reprezintă cea mai frecventă locație extragonadală pentru dezvolarea formațiunilor tumorale cu celule germinale.

Seminomul

Neoplasm malign cu celule germinale, care afectează sexul masculin în decada 3-4 a vieții. Localizare frecventă în mediastinul antero-superior.

Tablou clinic. Pot fi asimptomatice. Datorită creșterii în dimensiuni, determină apariția fenomenelor de compresiune și a simptomatologiei: tuse, dispnee, durere toracică, iar dacă sunt active din punct de vedere hormonal, pacienții pot prezenta hipertensiune arterială sau tahicardie.

Paraclinic. AFP este normal în seminoamele „pure" mediastinale. Beta-hCG este ușor crescută la 10% dintre pacienții cu seminoame.

Imagistic. CT cu substanță de contrast, în vederea diferențierii conținutului solid de chistic. RMN evidențiază invazia structurilor adiacente (pleura). Se prezintă ca o opacitate de dimensiuni mari, lobulară, bine delimitată. PET-CT evaluează răspunsul formațiunii la tratamentul chimioterapic.

Diagnostic diferențial cu

- Timom
- Carcinom timic
- Melanom mediastinal
- Limfom
- Carcinom cu celule clare

Complicații. Poate să apară invazia structurilor învecinate (plămân, cord) sau compresia acestora datorită dimensiunilor bulky. Apariția metastazelor la distanță, ficat sau os.

Managementul seminoamelor implică chimioterapie ± radioterapie. Excizia chirurgicală poate fi indicată dacă masa reziduală nu răspunde la chimioterapie, radioterapie, sau asocierea celor două [32, 33].

Tumorile celulelor germinale nonseminomatoase

Au componente ale carcinomului sacului vitelin, carcinomului cu celule embrionare și/sau coriocarcinomului, iar 80% au o metastază în momentul diagnosticului. Patologie cu predispoziție pentru sexul masculin.

Tablou clinic. Tuse, dispnee, durere toracică, febră, transpirații nocturne, scădere ponderală, respectiv sindrom de venă cavă superioară, hemoptizie, sau chiar pneumonie postobstrutivă.

Paraclinic. 90% din ele au valori crescute ale AFP, LDH și/sau beta-hCG.

Imagistic. Radiologia evidenţiază opacităţi de dimensiuni mari, heterogene cu zone de atenuare centrală, care corespund necrozei, înconjurate de ţesut neregulat nodular.

Diagnostic diferenţial:

- Tumori retrosternale tiroidiene
- Tumori timice
- Limfom

Frecvent asociază metastaze la distanţă şi invazia structurilor alăturate.

Tratament: chimioterapie şi rezecţie chirurgicală. Gestionarea iniţială a tumorilor de celule germinale nonseminomatoase implică chimioterapie pe bază de platină. Pentru pacienţii la care markerii tumorali se normalizează, rezecţia chirurgicală este indicată pentru orice masă reziduală, care ar putea reprezenta fie teratom, fie tumoră reziduală. Dacă markerii tumorali nu se normalizează, pacienţii trebuie supuşi chimioterapiei suplimentare de recuperare [34, 35, 36].

Tumori mezenchimale sau de origine conjunctivală

Tumori musculare mediastinale

Leiomiom şi leiomiosarcom

Formaţiune tumorală benignă a musculaturii netede, rar întâlnită. Prezintă creştere lentă şi este descoperită accidental radiografic.

Rabdomiosarcom

Patologie foarte rară cu origine neclară.

Tumori fibroase şi fibrochistice

Fibromul mediastinal primar, este situat mai frecvent anterior, iar fibrosarcomul posterior. Patologii fără simtomatologie clinică, până în momentul creşterii în dimensiuni. Poate să apară colecţia pleurală.

Fibroza histiocitară benignă (xantogranulomul) – formaţiune tumorală rară, bine încapsulată, care microscopic prezintă histiocite, amestecate cu celule gigante multinucleate şi fibroblaste. Fibroza histiocitară malignă este mult mai rară decît cea benignă.

Mezenchimomul benign sau malign – formaţiune tumorală formată din 2 sau mai multe ţesuturi mezodermale.

Tumori mezenchimale miscelanoase. Formaţiuni tumorale care pot să apară la nivelul mediastinului, incluzând osteosarcomul, sarcomul granulocistic, sarcomul sinovial şi adenomul pleomorfic [37].

Tumorile ţesutului adipos

Lipomul – formaţiune tumorală benignă intratoracică destul de rar întâlnită la nivel mediastinal (cel mai frecvent la nivelul mediastinului anterior).

Simptomatologie. Tuse, dispnee, wheezing, durere toracică, disfagie.

Imagistic. Radiografia pune în evidenţă opacitate cu densitate mai scăzută comparativ cu a altor formaţiuni mediastinale. CT tranşează diagnosticul.

Tratament de elecţie chirurgical, cu excizia formaţiunii. Rata de recidivă scăzută.

Lipomatoza – reprezintă o anomalie a ţesutului adipos mediastinal de etiologie nontumorală, care se caracterizează prin acumularea în exces a ţesutului adipos.

Poate fi asociată sindromului Cushing, tratamentului prelungit cu corticosteroizi, secreţiei de ACTH din ţesutul hipofizar ectopic sau hipercorticismului.

Imagistic. Se observă un mediastin lărgit, simetric, bilateral, cu o cantitate foarte mare de ţesut adipos şi uneori, margini lobulate. CT tranşează diagnosticul.

Grăsimea pleuropericardică – ţesutul adipos acumulat este localizat la nivelul unghiurilor cardiofrenice, mărindu-le dimensiunile. De obicei, este bilaterală, dar există cazuri în care este asimetrică.

Imagistic este descrisă opacitatea unghiurilor cardiofrenice [38].

Alte tumori

Neoplasm traheal primar – incidenţă scăzută sub 1%.

80-90% sunt cu caracter malign. Sunt mai frecvente la sexul masculin în decada 5-6 a vieţii. Pot determina creşterea în dimensiuni a mediastinului.

Simptomatologia e reprezentată de tuse, hemoptizie, stridor, dispnee, disfagie, datorate obstrucţiei căilor aeriene.

Imagistic – îngustarea traheală, uneori atelectazie sau pneumonie, calcificări anormale. CT este mai specific, diferenţiind formaţiunile de la nivelul mucoasei de cele de la nivelul submucoasei şi precizând extinderea la nivelul submucoasei. RMN evidenţiază extensia la nivelul planurilor înconjurătoare şi a structurilor vasculare.

Tratamentul de elecție este intervenția chirurgicală ± radiochimioterapie paliativă.

Paragangliom aortopulmonar

Formațiune neoplazică a sistemului extradural paraganglionar.

Poate fi localizat la nivelul țesutului adventițial mărginind artera aorta superioară, arterele pulmonare și ligamentul arterial (situat în mediastinul mijlociu) și în asociere cu ganglionii lanțului simpatic ai mediastinului posterior segmentari (în mediastinul posterior paravertebral) [39, 40].

Hernia diafragmatică (foramen morgagni)

Foramen Morgagni (triunghiul Larrey, hiatus sternocostal) este un mic orificiu triunghiular, situat la nivelul diafragmului, adiacent și posterior de procesul xifoid al sternului. În anumite condiții patologice se poate mări, permițând hernierea conținutului abdominal la nivelul toracelui.

Hernia Morgagni (retrosternală, parasternală) este o hernie diafragmatică congenitală, mică, rar întâlnită (2-5%), situată anterior, mai frecvent pe partea dreaptă (90%) deoarece foramen stâng este protejată de pericard, 5% pe partea stângă și 4% bilaterală, cu risc scăzut de prolaps.

Sacul herniar poate conține ficat, intestin subțire, intestin gros (colon transvers 60%), stomac (12%), oment.

Simptomatologie – doar 30% pacienți sunt simptomatici, cu durere retrosternală sau gastrointestinală, infecții pulmonare recurente, dispnee, indigestie. Nou-născuții prezintă sindrom de detresă respiratorie, datorită hipoplaziei si hipertensiunii pulmonare, cu tahipnee.

Poate asocia sindrom Down, malrotații intestinale, afecțiuni cardiace congenitale, pentalogia Cantrell (omfalocel, defect diafragmatic, malformații cardiovasculare, defect pericardic, cord ectopic). *Diagnostic.* Se poate stabili pre/post natal.

Radiografia pulmonară – stabilește diagnosticul în 70% cazuri - hipertransparență paracardiacă, dacă intestinal subțire este situat în torace, sau o formațiune omogenă la nivelul unghiului cardiofrenic drept, dacă sacul herniar este ocupat de ficat.

CT (computer tomograf) stabilește diagnosticul cu certitudine – formațiune retrosternală de consistență adipoasă (oment).

Bariu pasaj – dacă e suspicionată hernierea colonului transvers.

Prognostic nefavorabil, mortalitate de 40-60%.

Diagnostic diferențial

1. Chist pericardic
2. Pneumothorax
3. Hernie hiatală

Complicații – Obstrucție intestinală, strangulare, volvulus, necroză (10%).

Tratament. Toate herniile Morgagni au indicație chirurgicală (toracotomie posterolaterală dreaptă, laparotomie, laparoscopie) [41].

Tumori tiroidiene mediastinale

Se mai numesc guși endotoracice și se prezintă sub forma unor opacități la nivelul mediastinului anterior. Masa intratoracică este de obicei continuată cu glanda tiroidă la nivelul gâtului (gușă cervicomediastinală); doar 2% din cazuri sunt separate de tiroida cervicală (gușă autonomă).

Țesutul tiroidian intratoracic provoacă de obicei *simptome* datorită fenomenelor de compresiune pe care le determină la diferite nivele:

- Compresiune traheală, cu apariția dispneei
- Compresiune venoasă, cu apariția sindromului de venă cavă superioară
- Compresiune esofagiană, cu apariția disfagiei
- Compresiune nervoasă, cu apariția disfoniei (nervul laringeu recurent)

Imagistic, radiografia evidențiază o opacitate mediastinală care determină deviația traheei. Computer tomograful poate evidenția zone chistice la nivelul formațiunii, care este heterogenă, făcând diferența între gușa prevasculară și cea retrosternală. Scintigrafia tiroidiană poate fi utilă.

Diagnostic diferențial: neoplasm timic, limfom, chist dermoid.

Rezecția poate fi realizată prin tiroidectomie transcervicală în 95% din cazuri. Mai puțin frecvent, mobilizarea intratoracică prin chirurgie toracoscopică video-asistată sau cu o scindare parțială sau completă a sternului este necesară pentru rezecție.

Masele mediastinale de mari dimensiuni (guşe), pot determina îngustări semnificative ale căilor respiratorii.

Tumori nervoase ale mediastinului

Tumorile neurogene reprezintă mai mult de 60% din masele mediastinale posterioare. Aceste leziuni sunt clasificate pe baza celulei lor neuronale de origine.

- Schwannomele şi neurofibromele sunt leziuni benigne, care apar din teaca nervului intercostal şi reprezintă 90% din tumorile neurogene ale vârstei de adult. Neurofibroamele sunt frecvent întâlnite la pacienţii cu boala Recklinghausen şi au potenţial de transformare în neurosarcom.
- Neuroblastoamele şi ganglioneuroblastoamele sunt tumori maligne, care apar cel mai frecvent la copii şi provin din ganglionii simpatici. Prezintă tendinţă la invadarea structurilor învecinate.
- Ganglioneuroamele sunt leziuni benigne, care apar din ganglionii simpatici şi sunt cele mai frecvente la adulţii tineri, păstrându-si caracterul bine încapsulat. Leziunile care apar din celulele paraganglionice includ feocromocitoame şi paraganglioame/ chemodectoame.

Tablou clinic. Cel mai frecvent asimptomatice. Poate fi întâlnită nevralgia intercostală, sau chiar dispnee. În caz de tumoră în formă de clepsidră apare hiperreflexia osteotendinoasă şi semnul Babinski pozitiv. În neurinoamele apicale apare sindromul Claude-Bernard-Horner sau sindrom dureros la nivel C8-T1. În caz de maladie Recklinghausen apar petele „cafe-au-lait".

Unele tumori neurogene sunt „în formă de halteră" şi apar în apropierea foramenului intervertebral şi au o componentă mediastinală şi intraspinală posterioară. Imagistica prin rezonanţă magnetică este, în general, necesară pentru a investiga orice componentă intraspinală, ceea ce adaugă o complexitate semnificativă rezecţiei leziunilor „cu halteră". Rezecţia se desfăşoară adesea în două etape, folosind mai întâi o abordare posterioară, urmată ulterior de rezecţia masei intratoracale.

Leziuni ale coloanei toracice – Masele sau leziunile coloanei toracice care se extind fie anterior, fie lateral pot fi văzute ca mase mediastinale posterioare. Imaginea în secţiune transversală va stabili, în general, etiologia ca provenind din coloana vertebrală.

Imagistic se prezintă sub formă de mase ovalare, rotunde, omogene, bine delimitate.

Patologia timică

Leziunile timice reprezintă aproximativ jumătate din toate masele mediastinale anterioare şi pot include o serie de histologii benigne şi maligne.

Timom

Formaţiune tumorală epitelială malignă/benignă, întâlnită în mediastinul anterior (prevascular). Poate să apară la orice vârstă, cu incidenţă maximă între 40 şi 60 de ani. Distribuţie pe sexe egală.

Tabloul clinic. Durere toracică, tuse, sindrom de venă cavă superioară, pleurezie, pericardită, asociind o varietate de sindroame paraneoplazice:

- Miastenia gravis, cel mai frecvent (30-40%)
- Aplazie pură de celule roşii – mai frecventă la sexul feminin
- Aplazie pură de celule albe – mai frecventă la sexul feminin
- Hipogamaglobulinemie (5%)
- Polimiozita
- Lupus eritematos sistemic
- Sindrom Cushing
- Sindrom de secreţie inadecvată de ADH

Radiografic, formaţiune bine delimitată, rotundă, unilaterală situată în mediastinul anterior, anterior de butonul aortic.

CT – formaţiune omogenă, cu zone de hemoragie sau necroză, mai ales în cazul neoplasmelor de dimensiuni mari. Pune în evidenţă invazia mediastinală: suprafaţă tumorală neregulată, invazia structurilor mediastinale şi a ţesutului adipos cu extensie controlaterală.

PET-CT: detectează invazia tumorală, stadializarea bolii şi diferenţiază subgrupele neoplazice, stabileşte diferenţa între timom şi carcinomul timic.

Diagnosticul de certitudine se stabileşte pe baza biopsiei, obţinute prin biopsie CT ghidată, mediastinotomie, mediastinoscopie, toracoscopie video asistată (VATS) sau ultrasonografie endobronşică.

Histopatologic în funcţie de clasificarea WHO (World Health Organization Classification):

• Tip A (celule fusiforme și câteva limfocite) – prognostic favorabil
• Tip AB (mixt tip A și tip B1/B2)
• Tip B1 (proponderent limfocite, rare celule fusiforme și rari corpusculi Hassall)
• Tip B2 (celule epiteliale în ciorchine și insule medulare)
• Tip B3 (celule largi, poligonale cu atipie și puține limfocite)

Stadializare Masaoka

Stadiul I – tumoră încapsulată

Stadiul II – tumoră cu invazia microscopică a capsulei

Stadiul III – tumoră cu invazia macroscopică a structurilor învecinate

Stadiul IVA – diseminare pleurală sau pericardiacă

Stadiul IVB – metastazare pe cale limfatică sau hematogenă.

Tratamentul poate include chimioterapie, radioterapie, imunoterapie, inhibitori de tirozin-kinază, corticoterapie sau rezecție chirurgicală (timectomie și limfadenectomie adiacentă).

Carcinom timic

Simptomatologie asemănătoare cu timomul, dar evoluție mai agresivă, asociind invazia altor structuri mediastinale. Pot fi întâlnite și metastaze extratoracice, sub 7% din cazuri.

Radiologic se evidențiază zone de necroză, modificări chistice și calcificări.

Histologic: arhitectură dezorganizată, cu celule de diferite mărimi și zone de necroză, modificări chistice, atipie sau mitoză, celule B, celule T și plasmocite.

Diagnosticul diferențial atât pentru timom, cât și pentru carcinom se poate face cu:

• Chist timic
• Carcinoid timic
• Limfom Non-Hodgkin
• Tumoră celule germinale
• Gușă tiroidiană
• Paragangliom

Prognostic

Timomul prezintă o creștere lentă, cu un prognostic mai favorabil, comparativ cu carcinomul care este mai agresiv. Timomul în decurs de ani se poate transforma în carcinom și poate dezvolta malignități secundare posttimectomie (17-28% risc)

Complicații: pneumonită de iradiere, pericardită de iradiere, fibroză pulmonară.

Alte anomalii timice

a) Chisturile timice

Formațiuni benigne care necesită rezecție doar dacă comprimă alte structuri sau pentru a exclude alte diagnostice.

Sunt rare, congenitale (în primele 2 decade de viață) sau dobândite (asociat malignităților, inflamației sau SIDA).

Radiologic: masă mediastinală bine delimitată, uneori voluminoasă, clară, în mediastinul anterior, cu chiste uniloculare sau multiloculare pe secțiune.

Tratament: excizie chirurgicală.

b) Carcinoidele timusului

Grup heterogen de formațiuni tumorale neuroendocrine maligne agresive, rare, cu tendință la invazie locală rapidă și apariția metastazelor la distanță.

Afectează preponderent sexul masculin în decada 4 și 5 a vieții.

Radiologic – masă mediastinală anterioară de dimensiuni mari, lobulară, slab delimitată, infiltrativă, asociată cu adenopatii regionale, metastaze pulmonare, pleurezie și/sau pericardită.

Poate asocia sindrom Cushing, MEN-1, SIADH.

Rezecția chirurgicală este tratamentul de elecție ± radiochimioterapie.

Prognostic prost, supraviețuire la 5 ani: 30%

c) Timolipomul

Formațiune tumorală benignă, rară, care conține țesut normal timic și țesut adipos. Sunt descoperite întâmplător și marea majoritate sunt asimptomatice. Pot să crească în volum.

Tratamentul de elecție este rezecția chirurgicală.

• Relativ rar, o masă timică se va dovedi a fi țesut paratiroidian ectopic. 20% din adenoamele paratiroidiene sunt ectopice și localizate în mediastinul anterior. Imaginea Technetium 99 sestamibi poate fi utilizată pentru localizare. Aceste tumori pot necesita rezecție dacă pacienții prezintă simptome de hiperparatiroidism [42, 43, 44, 45]

Adenopatii mediastinale

Limfoamele mediastinale

Reprezintă 10-20% din neoplasmele mediastinale la adult. 2/3 sunt reprezentate de Limfomul Non-Hodgkin (NHL).

Subtipul cel mai frecvent care afectează mediastinul al limfomului Hodgkin, este sclerozant nodular, iar al NHL limfomul mediastinal primar cu celule mari B şi limfomul limfoblastic.

Pacienţii care prezintă limfoame mediastinale pot prezenta simptome sistemice precum febră, scădere în greutate sau transpiraţii nocturne, dar pot prezenta şi dureri toracice, dispnee, respiraţie şuierătoare, stridor, răguşeală, disfagie sau sindromul venei cave superioare datorită compresiei structurilor mediastinale.

Limfomul Hodgkin apare la adulţii între 20-30 de ani şi peste 50 de ani. Se prezintă cu adenopatie cervicală şi supraclaviculară, sub 25% cu localizare la nivelul toracelui, iar 1/3 prezintă simptome sistemice. Adenopatia Bulky determină apatiţia fenomenelor de compresiune mediastinală.

Radiografic se evidenţiază adenopatie mediastinală bilaterală asimetrică, care implică ganglionii prevasculari şi paratraheali , rar juxtacardiaci şi ai mediastinului posterior.

Scleroza nodulară apare ca o masă anterioară unilaterală uneori bilaterală, discretă, sau limfadenopatie de dimensiuni mari, lobulare. În 8-14% există invazie pulmonară directă.

Limfomul Non Hodgkin afectează pacienţii vârstnici şi sexul masculin. Limfomul limfoblastic asociază LLA. Simptome: Sindromul de venă cavă superioară, cel mai frecvent.

Stabilirea diagnosticului de certitudine necesită efectuarea unei biopsii ganglionare sau a unei excizii chirurgicale ganglionare. Diagnosticul histologic definitiv al limfomului Hodgkin sclerozant nodular poate fi uneori dificil.

Diagnosticul diferenţial se face cu tumori timice, sarcoidoză, tumori germinative mediastinale, infecţii (tuberculoză).

Tratament. În funcţie de stadiul şi tipul limfomului, asociază chimioterapie şi radioterapie.

Adenopatii tuberculoase mediastinale

Ganglionii sunt adesea voluminoşi cu leziuni tuberculoase, care parţial sau total distrug arhitectura lor normală. Se găsesc leziuni cazeofoliculare, gigantocelulare, de tip foliculi epiteloizi sau calcificări.

Aceste adenopatii pot surveni în cadrul tuberculozei pulmonare cunoscute, tuberculozei mediastinale pure sau formei cervico-mediastinale, fiind consideraţi cea mai frecevntă manifestare a formei extrapulmonare de tuberculoză. Sunt mai frecvent întâlnite la persoanele cu imunosupresie (posttransplant) sau la cei care provin din medii endemice şi sunt latente, bilaterale şi multifocale, cu dimensiuni crescute. Pot fi întâlnite şi la persoanele care au manifestări de tuberculoză pulmonară (tuse, hemoptizie, dispnee, compresie traheală, uneori fistula ganglio-bronşică), mai ales în cazul copiilor mici. Incidenţa scade cu înaintarea în vârstă şi se însoţesc de leziuni ale parechimului pulmonar.

CT evidenţiază adenopatii mărite în volum paratraheal drept.

Diagnosticul se stabileşte prin EBUS (ultrasonografie endobronşică), care permite biopsierea ganglionară mediastinală.

Tratament. Nu răspund la tratamentul antituberculos clasic, fiind necesară intervenţia chirurgjcală.

Adenopatii mediastinale prin sarcoidoză

Sarcoidoză se manifestă prin prezenţa adenopatiilor mediastinale sau hilare. *Radiologic* se evidenţiază adenopatii mediastinale sau hilare bilaterale.

Diagnosticul se pune pe baza biopsiei obţinute prin EBUS (ultrasonografie ghidată endobronşică). Histologic se prezintă sub formă de granuloame circumscrise formate din celule epiteloide fără necroză şi înconjurate de infiltrat limfocitar. Poate exista fibroza, în periferie, care avansează către centrul celular.

Tratamentul implică reducerea simptomatologiei şi păstrarea calităţii vieţii. Este folosită corticoterapia [46, 47, 48, 49].

Boala „Castelman" (hiperplazia ganglionară mediastinală gigantă, hiperplazie nodulară localizată, hamartom limfovascular, hiperplazie angiofoliculară, limfom gigant benign)

Apare în 52% cazuri în mediastinul anterosuperior şi 26% cazuri la nivelul gâtului, abdomenului sau axilei. O patologie limfoproliferativă rară.

Poate fi unicentrică (localizată, asimptomatocă) sau multicentrică (sistemică, simptomatică).

Din punct de vedere histologic există 3 forme: celularitate mixtă, hialino-vasculară (90% în mediastin) sau plasmocitară (extratoracic).

Nu există o cauză exactă, dar forma multicentrică este asociată cu infecţia cu virusul herpetic uman [8]. Forma multicentrică, este mai frecventă la sexul masculin şi la persoanele între 50-60 ani, iar forma unicentrică, poate să apară la persoanele de vârstă medie.

Tabloul clinic. Formele simptomatice prezintă febră, astenie, anomalii biologice (formele plasmocitare), inapetenţă, scădere ponderală neintenţionată, transpiraţii nocturne.

Radiologic se pun în evidenţă mase ganglionare mediastinale. CT – formaţiune tumorală bine delimitată, hipervascularizată, cu posibile calcificări.

Pot să apară *complicaţii* în cazul formelor multicentrice – limfom, sarcom Kaposi.

Diagnostic diferenţial. Timom, carcinom bronşic.

Tratament. Rezecţie chirurgicală complete, odată stabilit diagnosticul prin biopsie mediastinală pentru forma localizată [50, 51].

Afecţiuni mediastinale rare (miscelanee)

Lipoame şi liposarcoame

Sunt tumori benigne ale ţesutului adipos subcutanat. Reprezintă cel mai frecvent tip de tumoră mezenchimală. Sunt încapsulate şi pot fi localizate la orice nivel al corpului, unde există ţesut adipos, cu preponderenţă însă, afectând extremitatea proximală a corpului.

Sunt formaţiuni de consistenţă moale, nedureroase, solitare, fără modificări epidermice, mobile, frecvent întâlnite la nivelul trunchiului, cu dimensiuni între 1-10 cm, afectează preponderant sexul masculin şi persoanele cu obezitate, diabet zaharat sau dislipidemie. Apar în decada 4-6 a vieţii.

Lipoame mediastinale pure. Au sediul în mediastinul anterior, dar pot migra şi în mediastinul inferior, datorită greutăţii crescute şi taliei mari.

Pe *radiografia* pulmonară comprimă parenchimul pulmonar şi mediastinul.

Lipoamele mixte, cervico-mediastinale, anterioare, fac parte din sindromul Bensaude (lipomatoză simetrică, lipodistrofie cefalotoracică, boala Madelung).

Lipom abdomino-toracic: hernia fantei Larrey (hernie retro-costo-xifoidiană) cu protruzia în torace la nivelul dehiscenţei diafragmatice anterioare retrocostale.

Din punct de vedere histopatologic există lipoame pure (conţin doar ţesut adipos) şi lipoame mixte (cu elemente mezodermice).

Necesită rezecţie chirurgicală, în cazul în care există creştere rapidă în dimensiuni a formaţiunii şi exercită fenomele de compresie cu apariţia insuficienţei respiratorii.

Liposarcoame. Patologie mezenchimală rară, care reprezintă sub 1% din tumorile mediastinale, de dimensiuni crescute, bine încapsulate, care necesită biopsie în vederea stabilirii diagnosticului pozitiv. Pot să apară în toate compartimentele mediastinului, dar mai frecvent e afectat cel posterior.

Afectează preponderant sexul masculin în decada 2-7 a vieţii. Majoritatea tumorilor sunt asimptomatice, dar datorită dimensiunilor crescute, determină fenomene de compresiune. Apariţia sindromul de venă cavă superioară asociază mortalitate crescută.

Imagistica relevă sediul formaţiunii, densitatea ţesutului adipos, dimensiunile, delimitarea.

Tratamentul implica rezecţia completă a formaţiunii, radioterapie, chimioterapie sau asocierea celor două [52, 53, 54].

Adenoame paratiroidiene mediastinale

Reprezintă formaţiuni tumorale benigne, care rezultă din proliferarea ţesutului paratiroidian. Sunt cauza cea mai frecventă de hiperparatiroidism primar.

20% localizate în compartimentul visceral şi 80% în mediastinul anterior. Cel mai des, formaţiunea tumorală este unică, dar au fost descrise şi cazuri de adenoame paratiroidiene duble.

Diagnosticul pozitiv se stabileşte prin coroborarea datelor clinice şi paraclinice. Clinic pacienţii acuză polidipsie, oboseală, artralgii, poliurie, greţuri, vărsături. Paraclinic întâlnim creşterea concentraţiei serice a calciului şi creşterea nivelului de parathormon, nivel seric scăzut de fosfat.

Imagistic: scintigrafie și ecografie paratiroidiană, radiografie osoasă, computer tomograf sau rezonanță magnetică nucleară.

Tratament exclusiv chirurgical.

Amiloidoză mediastinală

Amiloidoza mediastinală primitivă pseudotumorală în formă localizată, este rar întîlnită. Afecțiunea poate fi descoperită întâmplător. Formațiunea comprimă traheea și vena cavă superioară dacă este localizată în partea dreaptă.

Diagnosticul se stabilește prin toracotomie.

Tratamentul chirurgical este curative [55, 56, 57].

Mediastinita

Mediastinita reprezintă infecția/inflamația mediastinului. Poate fi acută și cronică.

Mediastinita acută – determinată de bacterii – cu progresie spre abces

Patologie rară, simptomatică și poate fi uneori, fulminantă, cu potențial letal.

Etiologie

- Mediastinită postchirurgicală (după intervenția chirurgicală a cordului, afectează 2/3 din pacienți la interval de 14 zile) – cel mai frecvent agent etiologic este Stafilococul aureus, urmat de Stafilococul coagulazo-negativ responsabili de 60-80% cazuri
- Perforația esofagului, cel mai frecvent la nivel distal (8 cm) – la nivelul joncțiunii gastroesofagiene – tipic ruptură verticală care cuprinde peretele posterolateral stâng.
- Ruptură traheală
- Extensie directă a infecției la țesuturile subjacente, spațiul retrofaringian, pleura, plămân, pericard, ganglioni limfatici (asociat cu infecția cu Bacilus antracis) = mediastinită descendentă necrozantă. Afectează mai frecvent mediastinul posterior.
- Post bronhoscopie
- Sindrom Boerhaave
- Aspirație de corp străin

Simptomatologie reprezentată de durere retrosternală brusc instalată, cu iradiere la nivelul gâtului, frisoane, febră, disfagie, dispnee.

Examen obiectiv cu emfizem subcutanat al gâtului (în caz de perforație esofagiană), tahicardie, semn Hamman.

Radiologic – lărgirea mediastinului cu păstrarea marginilor netede ale acestuia. Pneumotorace/hidropneumotorace în caz de perforație esofagiană. Colecții pleurale/pericardice.

Se poate efectua și computer tomograf (specificitate și sensibilitate 100% după primele 2 săptămâni postoperator) sau rezonanță magnetică nucleară.

Mediastinita cronică (mediastinita fibroasă)

Etiologie

- Infecții fungice (Histoplasma capsulatum)
- Tuberculoză
- Sarcoidoză
- Fibroză retroperitoneală
- Tiroidita Riedl
- Idiopatică

Tabloul clinic. Mediastinita cronică poate afecta orice organ din mediastin (vena cavă superioară cel mai frecvent), cu tropism pentru mediastinul anterior. Există forme simptomatice cu debut insidios și forme asimptomatice. Pot să apară tusea, dispneea, durerea pleuritică, hemoptizia, febra, scăderea ponderală.

Imagistic – masă infiltrativă prezentă hilar, paratraheal, subcarinar, localizată sau difuză, cu calcificări (histoplasmoză), îngustarea lumenului traheal, bronșic, al arterelor pulmonare, al venei cave superioare, esofagian; uneori hipertransparență pulmonară.

Tratament

1. Antibioterapie cu spectru larg, ulterior țintită conform antibiogramei.
2. Intervenție chirurgicală.

Diagnosticul diferențial se face cu sindromul coronarian acut, disecția de aortă, trombembolismul pulmonar, pneumotorace, celulită, neoplasm.

Prognostic

- Mediastinita postintervențională mortalitate 1-14%
- Mediastinita descendentă necrozantă mortalitate 20-40%

Complicații

- Pericardită
- Pneumonie recurentă
- Sepsis sau insuficiență multiplă de organ
- Hemoptizie
- Cord pulmonar cronic [58, 59].

Pneumomediastinul (emfizemul mediastinal)

Prezența aerului în interstitiul mediastinului. Apare datorită migrării aerului de la nivelul căilor aeriene, plămânilor sau esofagului în spațiul mediastinal.

Etiologie

a) Pneumomediastin primar (spontan)

b) Pneumomediastin secundar unei boli acute sau cronice

Factori de risc – orice leziune a parechimului pulmonar care determină inomogenitate în distribuția presiunilor alveolare și distorsionează arhitectura normală alveolo-interstițială, poate conduce la o ruptură alveolară locală.

a) În cazul pneumomediastinului primar: fumat și consumul de droguri inhalatorii (cocaină, metamfetamine, ecstasy).

b) Cauzele pneumomediastinului secundar:

- Boală pulmonară acută sau cronică: astmul, boala pulmonară obstructivă cronică, bronșiectazia, cancerul pulmonar, pneumonia acută sau supurativă, tuberculoza miliară, cancer bronhopulmonar, corp strain la nivelul căilor aeriene.
- Cauză iatrogenă: endoscopie, toracostomie, intervenție chirurgicală toracică sau abdominală, intubație oro-traheală, ventilație mecanică, laparoscopie.
- Alte cauze: traumatism esofagian sau traheal, creșterea presiunii intratoracice, nașterea, Sindromul Boerhaave, anorexia nervoasă.

Pneumomediastinul poate asocia emfizem pulmonar interstitial, pneumopericard, pneumothorax, emfizem subcutanat, pneumoretroperitone sau pneumoperitoneu.

Epidemiologie: patologie rară cu o prevalență de 0,002%.

Simptomatologia variază în funcție de grad și severitate. Simptomul cel mai frecvent întâlnit este durerea retrostrenală, cu iradiere la nivelul gâtului sau spatelui și poate fi precedată de exces de tuse sau vomică. De asemenea, putem întâlni: dispnee, odinofagie/disfagie, disfonie, rinolalie, dureri la nivelul gâtului, vărsături, accese de tuse.

Examenul obiectiv relevă prezența emfizemului subcutanat (crepitații suprasternale), semnul Hamman (sunet scârțâitor sincron cu bătăile cordului), tahicardie, tahipnee, edemul gâtului, subfebrilități.

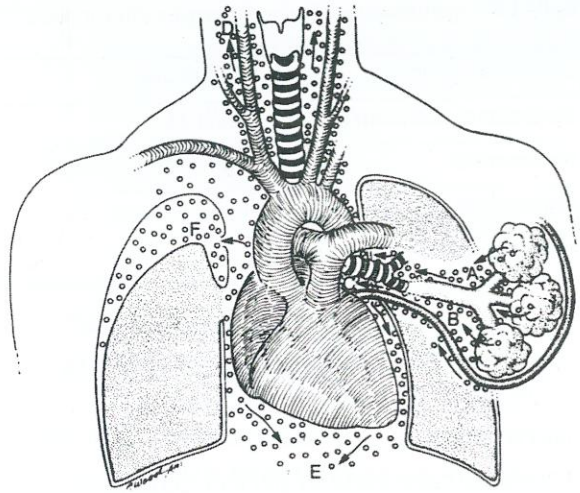


Fig.41.2. Aerul din alveole (A) pătrunde în interstițiul perivascular (B), ulterior în mediastin (C). Odată cu creșterea presiunii mediastinale aerul poate pătrunde cervical (D) subcutanat și retroperitoneal (E). Dacă există o rupture pleurală poate să apară pneumothorax (F). Sursa: Fishman`s pulmonary disease and disorder pg 1559 from Maunder RJ, Pierson DJ, Hudson LD: Subcutaneous and mediastinal emphysema. ArchInternMed144:1447–1453,1984, with permission

Diagnosticul – pe baza radiografiei pulmonare (hipertransparență verticală liniară care împinge foițele pleurale, emfizem subcutanat, prezența aerului în jurul arterelor pulmonare, „V" hipertransparent între aorta descendentă și hemidiafragmul stâng, perete dublu bronșic, uneori pleurezie care indică prezența leziunii esofagiene).

CT (computer tomograf) – cu rol în diagnosticul diferențial al pneumomediastinului cu pneumopericardul.

Diagnostic diferențial – cu afecțiuni ale aparatului cardiovascular, gastrointestinal, musculoscheletal, respirator (tabel 41.8).

Complicații: pneumopericard, pneumotorax, pneumomediastin malign.

Tratament. Pacienții asimptomatici/ cu manifestări minore necesită tratament simptomatic, oxigenoterapie, antitusive, analgezice. Decompresiunea chirurgicală e necesară în cazul apariției durerii, dispneei sau a instabilității hemodinamice. Când e asociat pneumotorax este necesară pleurotomia.

Tabel 41.8. Pseudomediastinul – diagnostic diferențial

Cardiovascular	Respirator	Gastrointestinal	Musculoscheletal
Sindrom coronarian acut	Pleurită	Pancreatită	Costocondrită
Pericardită	Embolie pulmonară	Ruptură/perforație esofag	Fracturi costale
Miocardită	Pneumotorax	BRGE	
Pneumopericard			

Pneumomediastinul malign necesită VATS sau toracotomie [60].

Barotrauma

Patologie care pune în pericol viața pacientului. Determină leziuni la nivelul sinusurilor, a urechii medii, faciale, dentare, gastrointestinale, apariției de pneumotorax, hemoragie pulmonară, emfizem subcutanat sau mediastinal.

Apare ca o complicație a terapiei cu oxigen hiperbar, a ventilației cu presiune pozitivă sau ascensiunii necorespunzătoare a scafandrilor la suprafața apei.

Factori de risc: astm, boală pulmonară cronică obstructivă, sinuzită, abces dentar, sinuzită.

Sindromul de suprapresiune pulmonară (POPS=pulmonary over pressurization syndrome) se prezintă cu dispnee, disfagie, raluri crepitante, tahipnee, durere substernală, emfizem subcutanat și emfizem mediastinal. Poate să apară la câteva ore de la scufundare, asociat cu accentuarea răgușelii și apariția durerii toracice substernale.

O complicație gravă este pneumotoraxul. Dacă acesta apare în timpul scufundării, există posibilitatea ca în timpul revenirii la suprafață să se dezvolte un pneumothorax sub tensiune. Manifestările apărute odată prezent la suprafață, sunt reprezentate de sincopă, șoc și pierderea stării de conștiență.

Diagnosticul diferențial se face cu embolia gazoasă, pneumonie, pneumotorax, exacerbări ale astmului bronșic, sindrom coronarian acut, sinuzită bacteriană, hipotermie.

Tratament: repaus, oxigenoterapie.

Hemoragia mediastinală

- o patologie rară

Ruptura vaselor mari sangvine (anevrism de arteră aorta toracică, disecție de aorta) de la nivel mediastinal reprezintă o situație de urgență, care pune în pericol viața pacientului. Poate fi determinată de un traumatism toracic penetrant sau nepenetrant, de o cauză iatrogenă, sau rar, lărgirea mediastinului este determinată de un proces malign/traumatism al ductului toracic. De asemenea, de coagulopatii, uremie, neoplazii (adenoma paratiroidian), disecție de anevrism.

Dacă sângerarea este de origine venoasă, cantitatea nu este masivă și se poate opri spontan, cu resorbție totală.

Simptomatologie: dispnee, durere substernală ameliorate de poziția semișezândă.

Radiografia pulmonară evidențiază mediastin lărgit bilateral, dar mai accentuat în anumite teritorii, cu margini ascuțite, drepte sau lobate.

Revenirea la normal a mediastinului se face în 36-48 ore. În urgență, decompresiunea poate fi efectuată prin aspirație la nivelul incizurii suprasternale. Toracotomia este destinată situațiilor amenințătoare de viață [44, 45].

Hernia mediastinală

Hernierea mediastinului presupune protruzia unei părți a plămânului prin septul mediastinal la nivelul celuilalt hemitorace.

Poate să apară datorită pierderii de țesut areolar al compartimentului mediastinal anterior între stern și cord (anterior), respective marile vase (posterior). Mai rar, prin protruzia compartimentului mijlociu între cord și artera aorta.

Factori de risc

- Modificări de volum pulmonare: supradistensia unui plămân și coarctația sau colabarea celuilalt.
- Post pneumonectomie (copii și adulții tineri, mai ales în cazul pneumonectomiei drepte).

- Sindrom scimitar

Radiologic – arie de radiotransparență mărginită lateral de o linie netedă subțire, care de-a lungul mediastinului convex se extinde în zona dintre porțiunea superioară a cordului și apertura toracică. Herniile posterioare sunt acoperite de cord de obicei. Computer tomograful tranșează diagnosticul.

Diagnostic diferențial cu dislocarea mediastinală, în care întregul mediastin și componentele sale se mută dintr-o parte în cealaltă [61, 62].

Sindromul de venă cavă superioară

Acest sindrom reunește semne și simptome apărute datorită obstrucției parțiale sau complete a venei cave superioare la nivelul mediastinului. Ulterior crește presiunea venoasă centrala, cu dezvolatarea circulației colaterale prin intermediul venei azygos.

Etiologie. Patologie cu incidență în scădere. Apare datorită malignităților mediastinale (carcinom bronhogen cu celule mici, limfom Non-Hodgkin, metastaze pulmonare leiomiosarcom primar al vaselor mediastinale, carcinom timic, seminom mediastinal, plasmocitom intratoracic) și patologiilor benigne (fibroză mediastinală post iradiere sau idiopatică, gușă retrosternală, tromboză, tiroidită Riedl, infecții – tuberculoză, actinomicoză, histoplasmoză, anevrismul de aorta, teratom benign, chist dermoid, sarcoidoza).

Simptomatologie. Edem facial/gâtului/extremității superioare a corpului, cu edem în „pelerină", turgescența jugularelor, dilatația venoasă toracică, tuse, dispnee, ortopnee, paralizia hemidiafragmului drept cu apariția sindromului Horner. Mai rar, putem întâlni wheezing, stridor, disfagie, pleurezie, sincopă, cefalee, ameteală, cianoză și uneori în cazuri grave, alterarea statusului mental și comă.

Imagistic. Se utilizează ecografie venoasă Doppler, CT, RMN, radiografie toracică – aduc informații despre localizarea obstrucției, evidențiază prezența formațiunilor. Imaginea este distinctivă evidențiind lărgirea mediastinului pe partea dreaptă, cu contur bine delimitat, net. Lărgirea venei variază cu fazele respiratorii și cu modificările presiunii intatoracice.

Complicații. Insuficiența respiratorie până la stop respirator.

Diagnostic diferențial:

- Mediastinită
- Sindrom de detresă respiratorie acută
- Tamponadă cardiacă
- Boală pulmonară obstructivă cronică
- Anevrism aortic
- Tuberculoză

Tratament. Tratament simptomatic (oxigenoterapie, diuretice, dexametazonă) și tratamentul etiologiei sindromului [63].

Patologia marilor vase

a) **Dilatația arterei pulmonare principale.** Poate fi suficient de mare pentru a sugera prezența unei mase mediastinale.

b) **Dilatația venei azygos și hemiazygos.** Pe radiografia standard este evidențiată prin prezența unei opacități rotunde sau ovalare la nivelul unghiului traheobronșic drept, cu diametru mai mare de 10 mm.

c) **Anevrismul de aortă toracică.** Poate fi sacular sau fusiform. Dacă este suficient de mare, erodează sternul și apar pulsațiile la nivelul peretelui toracic anterior. Caracteristic apare obliterarea ferestrei aortice pe radiografie, datorită faptului că produc o masă la nivelul mediastinului mediu [43, 44].

BIBLIOGRAFIE

1. Stoddard N, Heil JR, Lowery DR. Anatomy, Thorax, Mediastinum. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan

2. Bardo DME, Biyyam DR, Patel MC, Wong K, van Tassel D, Robison RK. Magnetic resonance imaging of the pediatric mediastinum. Pediatr Radiol. 2018 Aug;48(9):1209-1222

3. Ugalde PA, Pereira ST, Araujo C, Irion KL. Correlative anatomy for the mediastinum. Thorac Surg Clin. 2011 May;21(2):251-72, ix.

4. Huang YX, Jin LZ, Lowe JA, Wang XY, Xu HZ, Teng YJ, Zhang HZ, Chi YL. Three-dimensional reconstruction of the superior mediastinum from Chinese Visible Human Female. Surg Radiol Anat. 2010 Aug;32(7):693-8

5. Lardinois D, Weder W. Diagnostic strategies in mediastinal mass. In: Pearson's Thoracic & Esophageal Surgery, 3rd ed, Patterson GA, Pearson FG, Cooper JD, et al (Eds), Churchill Livingstone, Elsevier, Philadelphia 2008. Vol 1, 1506

6. Shields TW. Overview of primary mediastinal tumors and cysts. In: General Thoracic Surgery, 6th ed, Shields TW, LoCicero III J, Ponn RB, Rusch VW (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005. Vol 2, 2489

7. Su S, Colson YL. Overview of benign and malignant mediastinal diseases. In: Adult Chest Surgery, 2nd ed, Sugarbaker DJ, Bueno R, Colson YL, et al (Eds), McGraw-Hill Education, New York 2015. 1234

8. Kitami A, Sano F, Ohashi S, et al. The Usefulness of Positron-Emission Tomography Findings in the Management of Anterior Mediastinal Tumors. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2017; 23:26

9. Gawande RS, Khurana A, Messing S, et al. Differentiation of normal thymus from anterior mediastinal lymphoma and lymphoma recurrence at pediatric PET/CT. Radiology 2012; 262:613

10. Agzarian J, Quandeel H, Bancos I, et al. Use of DOTATATE PET/CT Scan in the Diagnosis and Staging of Thymic Atypical Carcinoid Tumor in a Patient with Secondary ACTH-dependent Cushing Syndrome: Look Twice and Cut Once. World J Endoc Surg 2018; 10:127

11. Bruno P, Ricci A, Esposito MC, et al. Efficacy and cost effectiveness of rapid on site examination (ROSE) in management of patients with mediastinal lymphadenopathies. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17:1517

12. Nagasaka T, Nakashima N, Nunome H. Needle tract implantation of thymoma after transthoracic needle biopsy. J Clin Pathol 1993; 46:278

13. Kattach H, Hasan S, Clelland C, Pillai R. Seeding of stage I thymoma into the chest wall 12 years after needle biopsy. Ann Thorac Surg 2005; 79:323

14. Lee HN, Yun SJ, Kim JI, Ryu CW. Diagnostic outcome and safety of CT-guided core needle biopsy for mediastinal masses: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol 2020; 30:588

15. Kulkarni S, Kulkarni A, Roy D, Thakur MH. Percutaneous computed tomography-guided core biopsy for the diagnosis of mediastinal masses. Ann Thorac Med 2008; 3:13

16. Petranovic M, Gilman MD, Muniappan A, et al. Diagnostic Yield of CT-Guided Percutaneous Transthoracic Needle Biopsy for Diagnosis of Anterior Mediastinal Masses. AJR Am J Roentgenol 2015; 205:774

17. Neyaz Z, Lal H, Thakral A, et al. Percutaneous computed tomography-guided aspiration and biopsy of intrathoracic lesions: Results of 265 procedures. Lung India 2016; 33:620

18. Chretien J, Marsac J. Pneumologie, 3e edition, Masson, 1990

19. Mawatari T, Itoh T, Hachiro Y, Harada H, Kobayashi T, Saitoh T, Ohsawa H, Watanabe A, Abe T. Large bronchial cyst causing compression of the left atrium. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Aug;9(4):261-3

20. Limaïem F, Ayadi-Kaddour A, Djilani H, Kilani T, El Mezni F. Pulmonary and mediastinal bronchogenic cysts: a clinicopathologic study of 33 cases. Lung. 2008 Jan-Feb;186(1):55-61

21. McAdams HP, Kirejczyk WM, Rosado-de-Christenson ML, Matsumoto S. Bronchogenic cyst: imaging features with clinical and histopathologic correlation. Radiology. 2000 Nov;217(2):441-6

22. Gharagozloo F, Dausmann MJ, McReynolds SD, Sanderson DR, Helmers RA. Recurrent bronchogenic pseudocyst 24 years after incomplete excision. Report of a case. Chest. 1995 Sep;108(3):880-3

23. Turkyilmaz A, Eroglu A, Subasi M, Findik G: Intramural esophageal bronchogenic cysts: a review of the literature. Dis Esophagus. 2007, 20: 461-465

24. Knezevic J, Radovanovic N, Simic A, Micev M, Radojkovic S, Gerzic Z: A paraesophageal bronchogenic cyst with esophageal communication. Dis Esophagus. 1999, 12: 321-323

25. Olajide AR, Yisau AA, Abdulraseed NA, Kashim IO, Olaniyi AJ, Morohunfade AO. Gastrointestinal duplications: Experience in seven children and a review of the literature. Saudi J Gastroenterol. 2010 Apr-Jun; 16(2):105-9

26. Gümüş M, Önder A, Firat U, Kapan M, Önder H, Gırgın S. Hydatid cyst-like intra-abdominal esophageal duplication cyst in an endemic region. Turk J Gastroenterol. 2011 Oct; 22(5):557-8

27. Oner AY, Uzun M, Tokgoz N, Tali ET. Isolated true anterior thoracic meningocele. AJNR Am J Neuroradiol. 2004;25:1828-1830

28. Sakamoto H, Hoshino A, Ito K, et al. Intrathoracic giant meningocele associated with neurofibromatosis. Intern Med. 2003;42:767-768

29. Carter BW, Benveniste MF, Madan R, et al. ITMIG Classification of Mediastinal Compartments and Multidisciplinary Approach to Mediastinal Masses. Radiographics 2017; 37:413

30. Kawahara K, Miyawaki M, Anami K, et al. A patient with mediastinal mature teratoma presenting with paraneoplastic limbic encephalitis. J Thorac Oncol 2012; 7:258

31. Stover DG, Eisenberg R, Johnson DH. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a young woman with a mature mediastinal teratoma. J Thorac Oncol 2010; 5:1872

32. Lewis BD , Hurt RD , Payne WS . et al. Benign teratomas of the mediastinum. J Thorac Cardiovasc Surg. 1983;86:727-31

33. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, et al. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. J Clin Oncol 1996; 14:454

34. Takahashi K, Al-Janabi NJ. Computed tomography and magnetic resonance imaging of mediastinal tumors. J Magn Reson Imaging. 2010 Dec;32(6):1325-39

35. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, Einhorn LH, Fancher T, Smith DC, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. J Clin Oncol. 2010 Jul 10;28(20):3388-404

36. Hsiao HH, Liu YC, Tsai HJ, Tsai KB, Cheng YJ, Chou SH, et al. Poor outcomes in patients with primary malignant mediastinal germ-cell tumors. Kaohsiung J Med Sci. 2005 Dec;21(12):561-5

37. Kermenli T, Azar C. Evaluation of surgical procedures in primary mediastinal cysts and tumors: single-center experience. Kardiochir Torakochirurgia Pol. 2019 Oct;16(3):109-113

38. Gupta A, Palkar A, Narwal P, Kataria A. Mediastinal lipoma as a cause of dyspnea. Respir Med Case Rep. 2019; 27:100828

39. Kolb L, Yarrarapu SNS, Ameer MA, Rosario-Collazo JA. Lipoma. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Oct; 2020

40. Daley BJ, Fish LM. Tracheal tumors. Medscape. Sep, 2019

41. Svetanoff WJ, Rentea RM. Morgagni Hernia. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2020

42. Robinson SP, Akhondi H. Thymoma. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Aug, 2020

43. Bumbăcea D, Miron AB. Patologia mediastinală pg 354-375. Pneumologia sub redacția Miron Bogdan. Ed Universitară "Carol Davila", Bucuresti 2008

44. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI. Fishman`s pulmonary diseases and disorders. Ediția 4. USA: McGraw Hill, 2008

45. Joseph L. Harrison pneumologie și terapie intensivă. Ediția 18. București: Editura ALL, 2017

46. Singh S, Pandey D, Ahmad Z, et al. Unusual presentation of tuberculosis. Trop Doct 2009;39:183-4

47. Khilnani GC, Jain N, Hadda V, et al. Anterior mediastinal mass: a rare presentation of tuberculosis. J Trop Med 2011;2011:635385

48. Kalsdorf B, Lange C. Tuberculous mediastinal lymphadenopathy: Reaching the target. Official journal of the Asian pacific society of respirology. Mar; 2019; 24, 622-623

49. Akao K, Minezawa T, Yamamoto N, Okamura T, Inoue T, Yamatsuta K, Uozo S, et al. Flow cytometric analysis of lymphocyte profiles in mediastinal lymphadenopathy of sarcoidosis. PLoS One. 2018; 13(11): e0206972

50. Zhang X, Rao H, Xu X, Li Z, Liao B, Wu H, Li M, et al. Clinical characteristics and outcomes of Castleman disease: A multicenter study of 185 Chinese patients. Cancer Sci. 2018 Jan; 109(1): 199-206

51. Regal MAH, Aljehani YM, and Bousbait H. Primary mediastinal Castleman's disease . Rare Tumors. 2010 Mar 31; 2(1): e11

52. Fernandez-Tena A, Lopez-Gonzalez FJ. Mediastinal liposarcoma in a 30-year-old women with dyspnea and chest pain. Respir Med Case Rep. Apr, 2017

53. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. Tenth Edition. McGraw Hill Education, 2018

54. Brunicardi FC, et al. Schwartz's Principles of Surgery. Tenth Edition. McGraw Hill Education, 2015

55. Stack BC, Bodenner D. Medical and Surgical Treatment of Parathyroid Diseases. Springer, 2017

56. DeLellis RA. Parathyroid tumors and related disorders. Modern Pathology (2011) 24, S78-S93

57. Carlson D. Parathyroid Pathology. Arch Pathol Lab Med. Vol 134, November 2010 Wieneke JA, Smith A. Parathyroid Adenoma. Head Neck Pathol. 2008 Dec; 2(4): 305-308

58. Mueller DK, Dacey MJ. Mediastinitis. 2020

59. Kappus S, King O. Mediastinitis. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Iun; 2020

60. Iteen AJ, Bianchi W, Sharman T, Pneumomediastinum. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Oct; 2020

61. Chaturvedi A, Rajiah P, Croake A, Saboo S, Chaturvedi A. Imaging of thoracic hernias: types and complications. Insights Imaging. 2018 Dec; 9(6): 989-1005

62. Fujisawa H, Tanaka E, Kushihashi T, Baba M, Usui N, Ukisu R, et al. Mediastinal lung herniation associated with pulmonary sequestration. J Thorac Imaging. 2007 Nov;22(4):369-73

63. Mansour A, Saadeh SS, Abdel-Razeq N, Khozouz O, Abunasser M, Taqash A. Clinical Course and Complications of Catheter and Non-Catheter-Related Upper Extremity Deep Vein Thrombosis in Patients with Cancer. Clin Appl Thromb Hemost. 2018 Nov;24(8):1234-1240

42

RECUPERAREA MEDICALĂ ȘI BALNEOCLIMATOTERAPIA ÎN AFECȚIUNILE RESPIRATORII

Gabriela Dogaru

Patologia cronică respiratorie este în continuă creștere, consecință a multiplicării și diversificării factorilor de risc, a îmbătrânirii populației, dar și a scăderii imunității. Pacienții cu patologie pulmonară cronică prezintă o simptomatologie ce variază de la dispnee și fatigabilitate, până la scăderea capacității de efort, limitări în buna desfășurare a activităților zilnice, toate acestea determinând alterarea funcționalității și calității vieții.

Într-o abordare holistică a patologiei pulmonare cronice, așa cum prevăd și ghidurile de management, nu se poate concepe ca tratamentul medicamentos să nu fie completat și cu programe de recuperare respiratorie. Acestea și-au demonstrat eficiența în creșterea capacității de efort, scăderea gradului de dispnee, îmbunătățirea calității vieții. De asemenea exercițiile fizice au fost asociate cu rezultate bune în reducerea anxietății și a depresiei [1, 2].

Ce este recuperarea respiratorie?

Recuperarea respiratorie este o metodă terapeutică care se bazează pe dovezi, este realizată de către o echipă multidisciplinară, care se adresează pacienților cu dispnee și scăderea toleranței la efort de cauză respiratorie, cu scopul de a optimiza performanța fizică, psihosocială și creșterea autonomiei.

În programele de recuperare respiratorie sunt incluși pacienții care prezintă dispnee, fatigabilitate, tuse, limitări ale capacității de efort, limitări în desfășurarea activităților zilnice cotidiene, toate acestea producând alterarea calității vieții [2].

Medicul specialist de recuperare medicală va stabili modalitatea de antrenament, durata acestuia, intensitatea ședințelor, frecvența și progresia astfel încat acest program să fie sigur, individualizat, „goal-oriented" și usor de executat, dar și un program educațional (managementul afecțiunii și al simptomatologiei) [2]. Reușita acestora depinde și de răspunsul pacientului la procesul de educație terapeutică, la schimbarea stilului de viață practicat, cu adoptarea altuia potențial sanogen. După un program de exerciții de recuperare, pentru a preveni pierderea efectelor benefice atinse, antrenamentul trebuie să continue și după externare, în cadrul unor exerciții efectuate acasă.

Tipuri de programe de recuperare respiratorie

Programemele de recuperare pulmonară trebuie să fie flexibile, să vină în întâmpinarea pacienților, dar și adaptate, individualizate.

Au fost configurate în ultimii ani mai multe categorii de programe:

Inpatient – pacienții internați într-o structură specializată, cu dizabilitate mare, sau în convalescență, după un tratament pe secție de terapie intensivă.

Outpatient (model ambulatoriu, internări de zi) – pacienții vin regulat de la domiciliu. Aceștea trebuie încurajați ca, între, ședințe, să efectueze singur antrenamentele fizice la domiciliu.

Home patient – asistența medicală de reabilitare pulmonară la domiciliul pacienților, se adresează în general pacienților care nu se pot mobiliza, cu afectare moderată, toleranță la efort mai bună [2].

Telereabilitarea respiratorie – furnizarea de servicii de recuperare medicală la distanță prin intermediul noilor tehnologii de comunicare și informație (videotelefoane, videoconferințe, realitate virtuală, aplicații bazate pe tehnologia web și internet, chiar unele tipuri de roboți) [3, 4].

Durata unui program de recuperare respiratorie este în funcție de complexitatea sa, de patologie, sunt indicate 2-5 ședințe/săptamână, 6-12 săptămâni [1, 2].

Caracteristicile unui program de recuperare:

1. Individualizat-bazat pe evaluarea individuală a fiecărui pacient, cu stabilirea de obiective realiste.

2. Multidisciplinar-mai multe discipline integrate într-un program comprehensiv și unitar adaptat nevoilor fiecărui pacient.

3. Abordarea problemelor legate de dizabilitatea fizică, a celor pshihologice și sociale [1, 2, 5].

Afecțiunile ce beneficiază de recuperare respiratorie:

A. Boli respiratorii obstructive: bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC), astm bronșic, bronșiectazia, bronșiolita obliterantă, fibroza chistică, bronșita cronică.

B. Boli pulmonare restrictive:

1. Boli pulmonare interstițiale: fibroza pulmonară, boli pulmonare profesionale, sarcoidoza, sclerodermia

2. Deformări ale peretelui toracic: cifoscolioza, spondilita anchilopoietică

3. Boli neuromusculare cu disfuncție respiratorie: traumatisme vertebro-medulare, accidente vasculare cerebrale, poliomielita, sindrom post poliomielită (SPP), atrofii musculare

C. Alte condiții patologice

- cancerul pulmonar (fig. 42.1)
- stările pre/post chirurgie toracică și abdominală cu disfuncție respiratorie
- stările pre/post transplant pulmonar
- dependența de ventilator
- bolile respiratorii corelate cu obezitatea
- bolile autoimune cu implicare pulmonară
- pacienți pediatrici cu boli respiratorii [2].

D. Recuperarea respiratorie post Covid-19

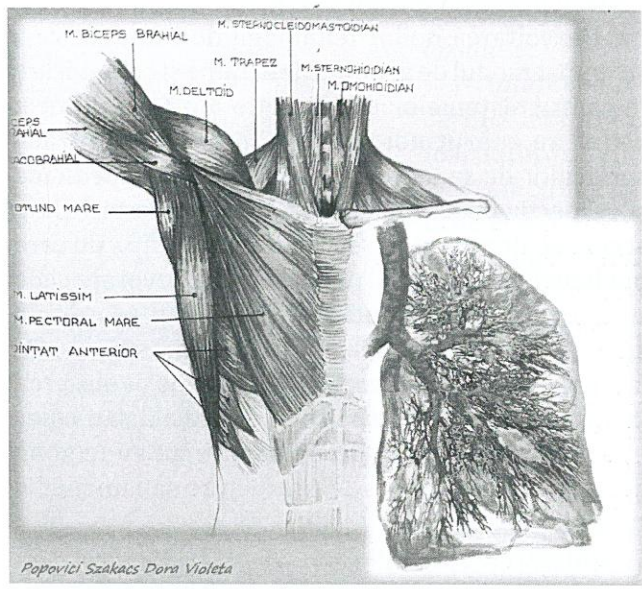


Fig.42.1. Cancerul pulmonar

Managementul unui program de recuperare respiratorie constă în:

1. Evaluarea statusului funcțional al pacientului respirator, evaluarea funcției respiratorii

2. Evaluarea nutrițională, suport psihosocial

3. Renunțarea la fumat

4. Controlul factorilor alergeni și iritanți

5. Tratamentul medicamentos

6. Utilizarea corectă și sigură a sistemelor de oxigenoterapie
7. Terapia fizical-kinetică, balneoclimaterică, salinoterapia
8. Terapia educațională
9. Prevenția și managementul exacerbărilor și infecțiilor respiratorii
10. Implentarea unor programe de tratament la domiciciu, programe de telereabilitare respiratorie

Telereabilitarea pulmonară este o abordare mai recentă în domeniul recuperării, permițând pacientului să beneficieze de asistență medicală fără nicio vizită a unui profesionist acasă. Studiile publicate la pacienții cu boală pulmonară cronică obstructivă, au arătat că această abordare este fezabilă și sigură. Cu toate acestea, sunt necesare studii care să confirme eficacitatea, eficiența și transferabilitatea tele-reabilitării în practica clinică [4, 6, 7].

Dezvoltarea noilor tehnologii de comunicare a schimbat modul de gândire, de acțiune și comunicare în cadrul sistemelor de sănătate din toată lumea: astfel, au apărut noi domenii în cadrul furnizării serviciilor de sanatate: telesănătatea, telemedicina și, respectiv, telereabilitarea. Acesta este serviciu larg accesibil, dezvoltat în serviciul comunității, de care pot beneficia în special persoanele cu nevoi speciale care locuiesc la distanță de serviciile medicale de specialitate (de exemplu în comunități rurale izolate), persoanele a căror disabilități fac deplasarea la spital/ cabinet de specialitate dificilă sau chiar imposibilă, precum și pacienții care nu au în zona de domiciliu un centru de recuperare sau un medic specialist recuperator [3, 8, 9].

Obiectivele recuperării respiratorii

- Ameliorarea simptomelor respiratorii (dispnee, fatigabilitate)
- Creșterea toleranței de efort
- Ameliorarea calității vieții
- Ameliorarea anxietății și depresiei
- Scăderea costurilor asistenței medicale
- Reluarea activităților profesionale și recreaționale
- Reorientarea profesională (acolo unde este cazul)
- Pe termen lung, reducerea spitalizărilor

Recuperarea medicală are ca și obiectiv îmbunătățirea funcționării individuale, de a elaborara obiectivele de tratament, de a restabilii funcțiile pierdute, planificarea și punerea în aplicare a măsurilor, dar și de a identifica problemele și nevoile unei persoane care trăiește într-un anumit mediu, cu necesitatea efectuării unor schimbari în acel mediu pentru soluționarea problemelor [3].

Criteriile de introducere a pacienților în programele de recuperare respiratorie sunt:

1. Boală respiratorie cronică simptomatică
2. Stabil pe terapia medicamentoasă
3. Pacientul să fie motivat activ, cooperant și responsabil
4. Să nu existe contraindicații pentru programele de fizio-kinetoterapie și cură balneară
5. Includerea în programe profilactice a persoanelor sănătoase și aparent sănătoase cu factori predispozanți pentru îmbolnăvire, la cei cu deficiențe constituționale la nivelul aparatului locomotor (scolioze, cifoze), la persoanele cu adapatare defectuoasă la factorii termici (mâini și picioare reci), la cei activități în condiții de frig, umezeală, curenți de aer, sedentarism.

Programul de recuperare respiratorie

Este necesar, înainte de începerea programului să se efectueze, teste funcționale respiratorii care au drept scop măsurarea afectării respiratorie. Durata, intensitatea, frecvența ședințelor, dar și metodele fizical-kinetice, se adaptează în funcție de starea clinică a pacientului. Parametrii care se obțin la includerea într-un program de recuperare respiratorie trebuie urmăriți și comparați periodic, pentru a se cuantifica eficiența programului, atunci când medicul consideră necesar.

Acești parametri cuprind măsurarea funcției pulmonare și a musculaturii respiratorii, cuantificarea simptomatologiei și a calității vieții, identificarea pragului de toleranță la efort (T6M- testul de mers de șase minute cu monitorizarea saturației de oxigen), evaluarea calității vieții (chestionare specifice- chestionarul Saint George Respiratory Ouestionnaire-SGRQ), determinarea gradului de dispnee (scala BORG), teste funcționale respiratorii (spirometrie), evaluarea impactului global al bolii (indicele BODE),

saturația de oxigen, evaluarea gradului de anxietate și depresie [2, 5, 10].

Prin programele de recuperare medicală se are ca și scop:

- Reducerea simptomelor;
- Creșterea capacității de efort;
- Creșterea autonomiei pacienților cu creșterea calității vieții.

Evaluarea funcției respiratorii se poate efectua prin anamneză, prin metode clinico-funcționale:

1. Evaluarea gradului de dispnee la efort

Gradul I: dispneea apare la urcatul pantelor și scărilor, la peste 15-20 trepte

Gradul II: dispneea apare și la mersul pe teren plat, în ritmul impus de o persoană sănătoasă

Gradul III: dispneea apare și la mersul pe teren plat, în ritmul propiu

Gradul IV: dispneea apare și la activitățile de îmbracat, vorbit, mâncat, spălat

Gradul V: dispneea este prezentă și în repaus [2, 5].

2. Testul lumânării (fig. 42.2) - o lumânare aprinsă se ține la o distanță oarecare de gura pacientului în care suflă, astfel încat să țină aplecată flacăra fără să o stingă. Cu cât distanța dintre lumânare și gură este mai mică, sindromul obstructiv este mai sever. Se poate cronometra timpul cât flacăra ramâne aplecată [2, 11].

3. Testul conversației și a cititului: în timpul conversației cu pacientul se observă modul în care acesta respiră, dacă apare dispneea, cianoza. Se poate solicita să citească ceva, cu diferite ritmuri de citit. Acest test permite o apreciere asupra capacității respiratorii, a volumului pulmonar, al gradului de obstrucție al căilor aeriene [2, 11].

Evaluarea radiologică deceleaza modificări specifice anumitor boli, iar prin evaluarea spirografică se apreciază atât volumele cât și debitele pulmonare, dar și urmărirea secvențială a stării disfuncționale respiratorii.

4. Testarea la efort

Testul la efort (fig. 42.3) - evaluează integrat funția pulmonară, cardio-circulatorie și musculară, și este necesar atât pentru diagnosticul funcțional, dar și pentru evaluarea rezultatelor terapeutice. În cazul afecțiunilor pulmonare se realizează pentru evaluarea funcțională a pacientului, pentru încadrarea în tipul de insuficiență respiratorie, pentru alcătuirea și aprecierea în timp a efectelor programului de recuperare medicală [2, 5].

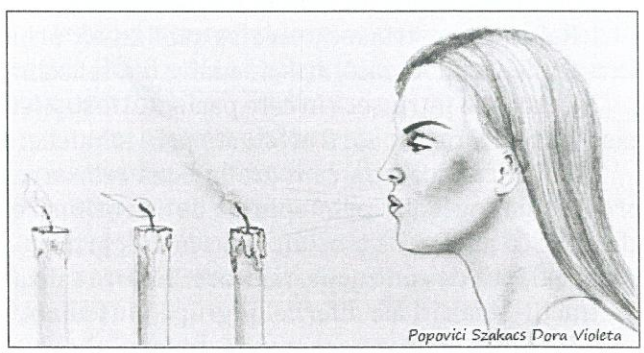


Fig.42.2. Testul lumânării

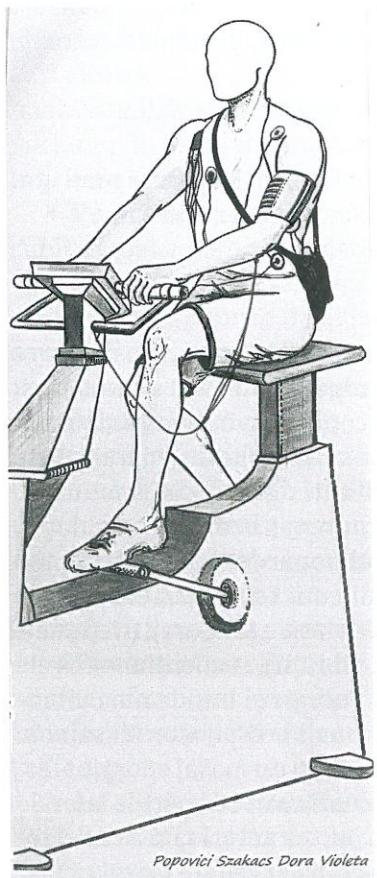


Fig.42.3. Testul de efort

Contraindicații absolute:

- infarct miocardic datând de mai puțin de 5 zile
- afecțiuni febrile acute
- insuficiență cardiacă congestivă, angor instabil, miocardită/pericardită acută
- hipertensiune arterială care nu răspunde la tratament (TAS > 250 mmHg,TAD >120 mmHg)
- stenoză aortică strânsă, cardiomiopatie obstructivă severă
- insuficiență pulmonară PaO_2 < 40 mmHg; $PaCO_2$ > 70 mmHg
- VEMS < 30%

Indicații de întrerupere a testului de efort:

Semne și simptome generale: dureri toracice sugestive de angor, dispnee severă, ameţeli, stare de slăbiciune, stare de confuzie mentală, lipsă de coordonare, cefalee, delir, paloare și transpirație instalate brusc, greață, vărsături, cianoză, crampe musculare, HTA > 200/120 mmHg, scăderea TA cu 10-15 mmHg [2, 5, 12].

Managementul și metodologia programelor de recuperare medicală în afecțiunile respiratorii

Programul de recuperare fizical-kinetic este individualizat pentru fiecare pacient, adaptat permanent la stadiul bolii. Metodologia de tratament este determinată de starea clinico-funcțională și poate cuprinde:

1. Masajul terapeutic
2. Kinetoterapia respiratorie
3. Termoterapia, hidrotermoterapia
   Hidrokinetoterapia
4. Electroterapia analgezică, bronhodilatatoare, electrostimulatoare
5. Balneoterapia. Bioclimatologia. Salinoterapia
6. Aerosoloterapia
7. Terapia ocupațională, prin adaptarea unui nou stil de viață și activități cu caracter recreativ.
8. Educația terapeutică
9. Consiliere psihologică

Masajul terapeutic

Metodă terapeutică, cel mai frecvent pasivă, care cuprinde o serie de manipulări aplicate sistematic și executate manual, cu scopul de a influența sistemul nervos, sistemul muscular, circulația generală. Este indicat pentru efectul antialgic, decontracturant, miorelaxant, tonifiant, drenaj bronșic, psihologic. Influențarea funcției pulmonare se va face printr-un masaj la nivelul întregii cutii toracice. Tehnicile de masaj utilizate sunt cele clasice (efleuraj, fricțiunea, petrisajul, tapotament, vibrații), cu mențiunea că ele se vor aplica mult mai energic și întodeauna vibrator pentru a favoriza drenajul respirator. Masajul în această situație debutează cu un masaj energic efectuat la nivelul spatelui, continuând cu părțile laterale ale toracelui iar apoi cu partea anterioară a cutiei toracice. Se va avea întodeauna în vedere faptul că manopera activă se va practica în legătură cu mișcările respiratorii, respectiv apăsarea va fi întodeauna mai mare pe expir și mai mică pe insipir, aceasta pentru a putea să ajutăm mișcările respiratorii. Dacă dorim un drenaj bronșic la nivelul lobului pulmonar mijlociu drept, se va insista pe masajul vibrator al părții laterale drepte, cu pacientul culcat în decubit lateral drept, insistând pe expirație. Dacă dorim stimularea respirației și favorizarea drenajului bronșic la nivelul lobilor pulmonari inferiori, se va insista pe masajul vibrator al zonelor pulmonare bazale, la nevoie cu pacientul în poziție de Trendelemburg.

Prin utilizarea masajului pulmonar se doreste creșterea eficienței actului respirator, îmbunătățirea randamentului funcțional muscular respirator, stimularea drenajul bronșic [13].

Kinetoterapia în afecțiunile respiratorii

Kinetoterapia reprezintă metoda de bază în recuperarea afecțiunilor respiratorii, indiferent de boală, de stadiul ei, de tipul disfuncțional și cuprinde o sferă largă de obiective, metode și metodologii, adaptate în vederea corectării diverselor mecanisme perturbate ale funcției respiratorii.

Cuprinde relaxarea, posturarea, gimnastica corectoare, reeducarea respiratorie, antrenamentul la efortul dozat, educarea tusei, educarea vorbirii (pacientul învățat să se exprime în propoziții scurte, grup de cuvinte pe care să le rostească într-un singur expir) [2, 5, 11].

Relaxarea

Relaxarea are ca și efecte reechilibrarea tonusului muscular general, al musculaturii respiratorii în special, dar și scade cererea de oxigen și producția de dioxid de carbon, prin scăderea tensiunii musculare.

Există două tipuri metodologice de relaxare

1. Relaxarea extrinsecă care se realizează prin terapie medicamentoasă, masaj sedativ, miorelaxant
2. Relaxarea intrinsecă în care pacientul însuși își execută relaxarea. Poate fi efectuată prin tehnicile:

- Technica Jacobson care are la bază relaxarea progresivă, pe baza principiului de identificare kinestezică a stării de tensiune musculară, prin antiteză cu lipsa de contracție, relaxare. Se vor realiza contracții- relaxări ale diferitelor grupe musculare.
- Technica Paraw recomandă repaus absolut nemișcat la pat, 20 minute, interval în care bolnavul

nu trebuie decât să își urmărească respirația liberă, neforțată.

• Technica Macagno propune ca pacientul în decubit dorsal să se întindă la maximum posibil cu mâinile pe lângă cap și cu membrele inferioare întinse [11].

Posturarea

Posturarea, prin adoptarea unor poziții ale trunchiului sau ale intregului corp, determină scăderea stării de disconfort respirator. Avem posturi care facilitează respirația și posturi de drenaj bronșic.

Posturile facilitatorii ale respirație

În poziția de decubit dorsal:

• Partea rabatabilă de la capul patului ridicată;

• Brațele în abducție de 30-40^0;

• Antebrațele stau în sprijin pe două perne;

• Sub cap și genunchi o pernă care flectează ușor genunchii și șoldurile;

• Dacă nu se poate rabata capul patului se utilizează sistemul celor „cinci perne în scară", așezate una peste alta [11].

În ortostatism, postura facilitatoare este: spatele rezemat de perete, coloana ușor cifozată, trunchiul ușor aplecat în față, umerii căzuți, membrele superioare atârnă în fața corpului, membrele inferioare cu genunchi ușor flectați.

În aproape toate posturile facilitatorii există un factor comun – aplecarea în față a trunchiului. Aceasta, mai ales la pacienții cu suferințe obstructive, permite diafragmului să participe cu ușurință la ventilație, poziția aplecată a trunchiului (30-40 grade), scade tensiunea în mușchii abdominali, scade presiunea viscerelor pe diafragm, permițând acestuia să participe liber la ventilație [2, 5, 11].

Tehnici neurofiziologice de facilitare a respirației (NRF – Neurophysiological Facilitation of Respiration):

• co-contracția abdomenului (fig. 42.4)

• stretching intercostal (fig. 42.5)

• stimularea periorală (fig. 42.6)

• presiunea vertebrală toracică (fig. 42.7)

• anterior stretch/posterior bazal lift (fig. 42.8) [14, 15]

Posturi de drenaj bronșic

În recuperarea pacienților bronhopulmonari cronici, un obiectiv important este dezobstrucția bronșică. Drenajul de postură este cea mai eficientă și simplă metodă de facilitare a drenării secrețiilor bronșice. Principiul este poziționarea toracelui cu declivitate spre trahee în așa fel încât, gravitația să ajute progresia secrețiilor din zonele distale spre cele proximale ale arborelui bronșic. Poziționarea se realizează în funcție de segmentul plamânului care trebuie drenat. Aceste poziții sunt abordate numai dacă starea clinică a pacientului o permite [2, 5, 11].

Sudiile clinice au arătat că poziția de decubit ventral ameliorează ventilația pulmonară la 65% din pacienții cu sindrom de detresă respiratorie. Pentru afectările pulmonare unilaterale s-a demonstrat că poziția în decubit lateral de partea sănătoasă ameliorează oxigenarea. Plasarea patului în poziția Trendelenburg este folosită pentru drenajul întregului plămân, la un unghi de 60-70^0 [16, 17].

Tehnici:

• Pentru drenajul segmentelor laterale se așează pacientul în decubit contralateral, la orizontală sau în poziție declivă;

• Pentru drenajul segmentelor anterioare în decubit dorsal, laterodorsal drept sau stâng;

• Pentru drenajul segmentelor apical și posterior ale lobului inferior în decubit ventral, la orizontală sau decliv;

• Pentru segmentele apical și dorsal superior, în poziție șezândă (fig. 42.9).

Concomitent trebuie facută și o „educare a tusei", cu ajutorul kinetoterapeutului, care, după o inspirație maximă a pacientului, comprimă în mod adecvat cu amândouă mâinile, toracele inferior al acestuia și dirijează secusele de tuse și expectorațiile [2, 11].

Indicații pentru posturi de drenaj bronșic:

• Pacienții din servicii medicale cu bronșiectazii, abcese pulmonare, bronșite cronice, mucoviscidoza, bronhopneomopatii inflamatorii acute, atelectazii pulmonare

• La pacienții cu ventilație artificială prelungită

• Pacienții din serviciile chirurgicale profilactic preoperator, atelectazii postoperatorii, încărcarea bronșică postanestezie

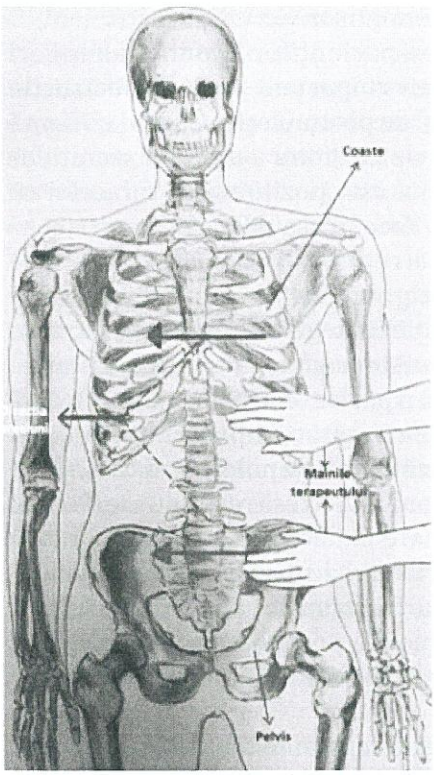


Fig.42.4. Co-contracția abdomenului

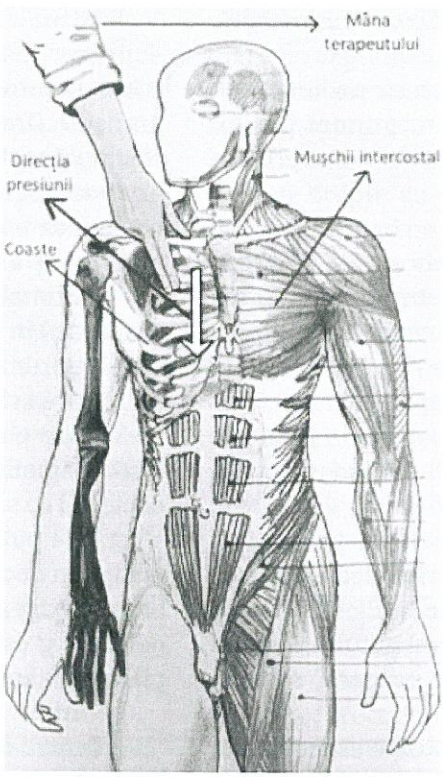


Fig.42.5. Stretching intercostal

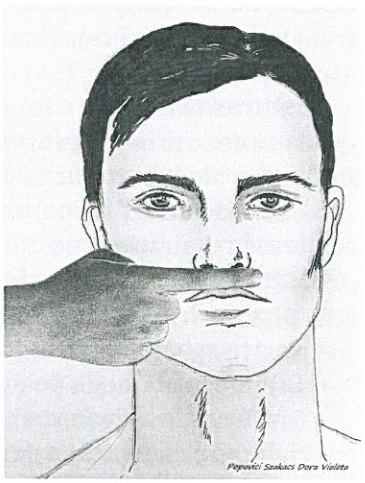


Fig.42.6. Stimularea periorală

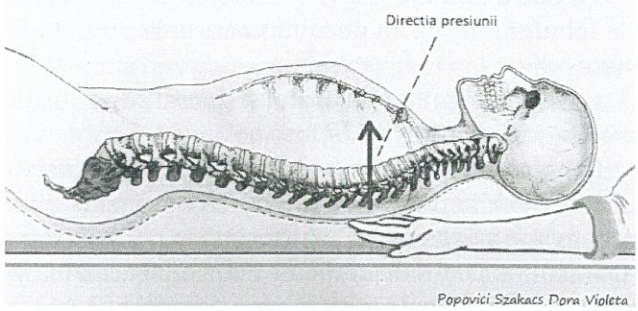


Fig.42.7. Presiunea vertebrală toracică

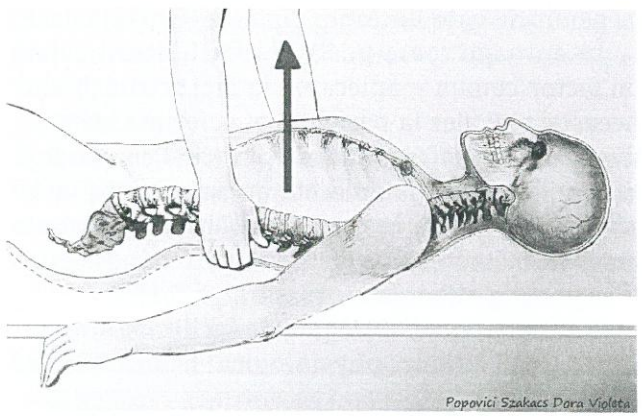


Fig.42.8. Anterior stretch/posterior bazal lift

• Pacienți cu patologie neurologică, imobilizați la pat.

În drenajul postural se impun câteva condiții:

• Procedura se efectuează înainte de masă, de mai multe ori pe zi, iar durata totală poate fi de maxim 30-40 min;

• Zonele pulmonare încărcate se drenează primele

• Administrarea cu 10-15 min. înainte de începerea procedurii a unui bronhodilatator

• Drenajul poate fi completat cu administrarea de antibiotic, sub formă de aerosoli

• La sfârșitul posturării se vor efectua tehnici de mobilizare a secrețiilor, manipulări externe ale toracelui;

Fig.42.9. Drenaj postural în poziție șezândă

• Percuția toracelui (cu degetele strânse) în expirație, pe zona interesată în mod repetat de trei-patru ori pe zi;

• Percuția poate fi înlocuită sau alterna cu vibrația mâinilor pe torace [2, 11];

Când apare senzația de tuse pacientul va adopta poziția care facilitează o tuse eficientă (fig. 42.10).

Drenajul postural este contraindicat:

• În marile urgențe medicale sau chirurgicale ale aparatului respirator cum ar fi: corpi străini în arborele respirator, hemoptizia, pneumotorace, embolia pulmonară, edem pulmonar;

• Existența durerii sau a altor tulburări care nu permit comunicarea cu pacientul;

• Insuficiența cardiacă;

• Dispneea de grad mare;

• Vârsta înaintată;

• Obezitatea.

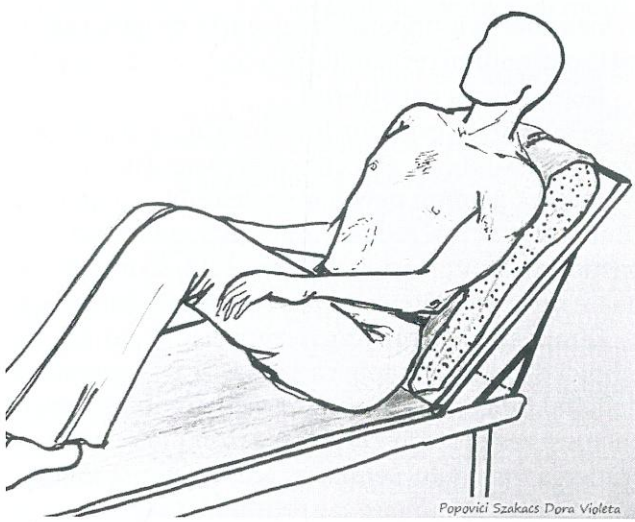


Fig.42.10. Drenaj postural în poziție semi-șezândă

Manevrele de percuție sau vibrație toracică se contraindică în:

• Dureri toracice fără o etiologie precizată;

• Traumatismul toracic;

• Pneumotorax;

• Leziuni ale abdomenului.

Drenajul bronșic este benefic în evacuarea secrețiilor bronșice, pentru ameliorarea parametrilor ventilatori, în creșterea capacității vitale forțate și a ameliorării curbei flux-volum (creșterea fluxurilor expiratorii maximale la 75 % din capacitatea vitală), în ameliorarea fluxurilor aeriene expiratorii.

Facilitarea eliminării secrețiilor se poate face și prin eficientizarea tusei (asistarea mușchilor expiratori). Tusea controlată trebuie urmarită îndeaproape de kinetoterapeut. Pacientul va efectua la comandă o tuse cu glota și gura deschisă, nedând atenție inspirului (inspirul profund mobilizează toracele blocând diafragmul). Această „tuse" seamănă cu suflatul pe lentilele ochelarilor când vrem să le aburim ca să le ștergem [2, 5, 11].

Gimnastica corectoare

O respirație normală, depinde de forma structurii mobilizate în respirație (trunchi-abdomen), dar și de forțele mobilizante (musculatura). Există numeroase cauze care determină dizarmonii respiratorii, de exemplu toate tulburările de statică, afectarea complexului mioartroscheletal toracic. Prin gimnastica de corectare se urmărește corijarea maximă a tuturor dizarmoniilor structurii mobilizabile, dar și a forțelor mobilizatoare.

Exercițiile sunt variate, se pot executa în programe individuale, dar se pretează și la terapia de grup, mai ales în scop profilactic. Programul de exerciții va fi progresiv ca și intensitate, va urmări corijarea curburilor patologice ale gâtului, ale coloanei dorsale,

ale coloanei lombare, reeducarea diafragmului, reeducarea musculaturii abdominale.

Exemple de exerciţii:

Favorizarea respiraţiei abdominale prin poziţie: trunchiul aplecat 45^0, cu o mână se sprijină pe masă, celălalt braţ liber execută circumducţii, basculări (fig. 42.11).

Bicicleta din decubit dorsal, cu sprijin numai pe coloana dorsală, determină decontracturarea musculaturii paravertebrale dorsale şi tonifierea musculaturii abdominale (fig. 42.12).

Decubit dorsal, genunchii flectaţi, cu o greutate pe abdomen (2-5 kg,) inspir/expir cu ridicarea/coborârea peretelui abdominal, cu rol în reeducarea diafragmului (fig. 42.13).

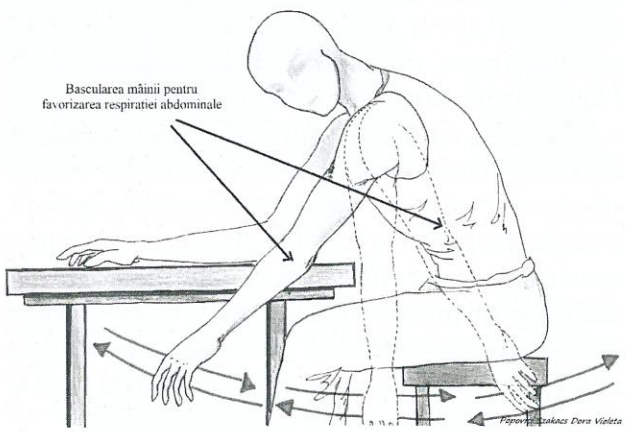


Fig.42.11. Bascularea mâinii pentru favorizarea respiraţiei abdominale

Rezultatele exerciţiilor corectoare efectuate în apă sunt net superioare, nu doar pentru aparatul locomotor ci şi pentru respiraţie şi circulaţie, de aceea hidrokinetoterapia se recomandă ca metodă de recuperare funcţională la pacienţii cu afecţiuni respiratorii [2, 5, 11].

Tehnici de stretching manual

Sunt folosite pentru a menţine sau a îmbunătăţii mobilitatea toracică. Pacientul este aşezat în decubit dorsal, iar kinetoterapeutul aplică pe segmentele inferioare, mijlocii şi superioare ale ariilor toracice, tehnici de stretching care creează mişcări ale articulaţiilor costale. Acestea se pot executa zilnic, în mai multe şedinţe. La început, kinetoterapeutul îşi poziţionează o mână pe coaste cu vârful degetelor pe procesele transverse şi cealaltă mână la vârful toracelui cu marginea cubitală la nivelul sternului. Presiunea este distribuită uniform pe suprafaţa mâinilor, iar aceasta spre partea superioară a toracelui. Au rol în menţinerea întinderii toracice şi în dirijarea aerului la pacienţii cu rezistenţa intercostală scăzută [11].

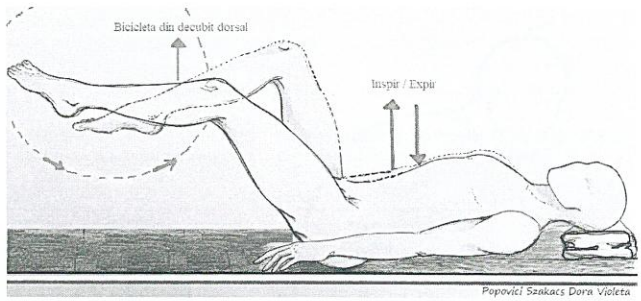


Fig.42.12. Bicicleta din decubit dorsal

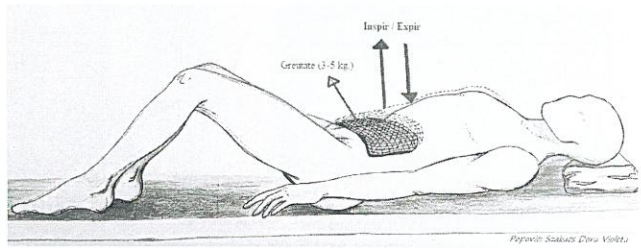


Fig.42.13. Favorizarea respiraţiei abdominale prin inspire/expir cu o greutate pe abdomen

Reeducarea respiraţiei

Reeducarea respiratorie trebuie începută cât mai precoce, având ca şi obiectiv crearea unui nou model respirator, adaptat nevoilor pacientului, cu un consum energetic mai redus. Durata unei şedinţe de gimnastică respiratorie poate fi între 2-20-30 minute, se poate repeta ca câteva ori pe zi, durează toată viaţa.

Gimnastica respiratorie reprezintă un set de tehnici de kinetoterapie care încearcă să corecteze deficitul funcţional respirator prin: tonifierea musculaturii respiratorii, corectarea ritmului respirator, scăderea travaliului ventilator prin creşterea complianţei toraco-pulmonare sau prin scăderea rezistenţei la fluxul de aer în căile aeriene.

Reeducarea respirației are ca și componente:

Dirijarea aerului la nivelul căilor respiratorii superioare.

Inspirul pe nas este forma cea mai fiziologică a respirației. Tonifierea musculaturii inspiratorii se realizează prin inspir pe o nară, cealaltă fiind presată cu degetul, inspir întrerupt, inspir cu două degete pe ambele nări, fără să fie presate complet. La pacienții cu obstrucție bronșică se solicită expirația pe gură cu buzele strânse sau să se pronunțe în expir consoane, care creează o presiune reglabilă la ieșirea aerului în atmosferă, împiedicând colapsul bronșic expirator.

O altă metodă de reeducare respiratorie este cântatul, care este necesar să fie început imediat după apariția deficitului funcțional respirator.

Reeducarea respirației costale

Are ca și scop conștientizarea mișcării costale respective, mărirea ventilației în zonele pulmonare subiacente prin mărirea amplitudinii inspiratorii și facilitarea expirului, creșterea forței musculaturii inspiratorii regionale.

Ca și tehnică de lucru, mișcările costale sunt controlate de mâinile kinetoterapeutului care se plasează pe zona dorită, cu degetele de-a lungul coastelor. Se va solicita expirul complet, astfel că mâinile kinetoterapeutului exercită o presiune care va crește pe măsură ce expirația se apropie de final. Mișcarea inspiratorie va găsi în zonă o contrarezistență, presiunea exercitată de către kinetoterapeut slăbește pe măsură ce inspirul se apropie de final.

Reeducarea respirației diafragmatice

Diafragmul reprezintă un element important în ventilație, datorită mișcării sale de 1-3 cm ce asigură 65% din ventilația de repaus, ca principal mușchi respirator. Respirația diafragmatică crește ventilația bazelor pulmonare, crește capacitatea vitală, mărește schimbul gazos.

În timpul inspirului, pacientul va fi învățat să își bombeze abdomenul ca și cum aerul ar pătrunde în abdomen. Expirul se va executa concomitent cu scobirea abdomenului. Acest joc al presiunilor abdominale, contractura-relaxarea peretelui abdominal este importantă. Relaxarea scade presiunea intraabdominală, coboară diafragmul și facilitează inspirația. Contracția, crește presiunea intraabdominală, împinge diafragmul în sus, facilitând expirația.

Controlul și coordonarea respirației

Se poate executa prin metoda „suflării lumânării", când pacientul din sezând sau ortostatism va sufla într-o lumânare așezată la o anumită distanță de gură, astfel încât flacăra să se aplece dar să nu se stingă. Progresia antrenamentului este dată de mărirea distanței dintre lumânare și gură.

Pentru controlul respirației în mers se inspiră pe un pas, se expiră pe doi, apoi se crește numărul pașilor pe fiecare fază respiratorie, pentru trecerea la mers din ce în ce mai alert. Pentru urcatul scărilor se inspiră înainte, se expiră urcând cu un picior prima treaptă, inspir pe o treaptă urcată și expir pe două trepte urcate [2, 5, 11].

Antrenamentul la efort

Pentru a putea aprecia capacitatea fizică a pacientului se utilizează testarea toleranței la efort. Lipsa activității fizice determină perturbări funcționale cardiocirculatorii, metabolice, musculare, care se vor răsfrânge asupra circulației.

Indicația corectă a unui antrenament la efort se bazează pe rezultatele testării capacității de efort a pacientului, inclusiv a gazelor sanguine, din momentul respectiv. Testările ulterioare determină ritmul și valorile de creștere a intensității efortului în funcție de capacitatea de efort. Activitatea fizică crește capacitatea de efort, iar consumul maxim de oxigen este cea mai corectă modalitate de a exprima capacitatea de adaptare la efort a pacientului [2, 5, 12]. Antrenamentul la efort este un obiectiv foarte important în kinetoprofilaxie cât și în kinetorecuperare.

Antrenamentul la efort dozat cuprinde trei faze:

Faza de încălzire (3 minute) cu încărcare de efort minimă să nu obosească pacientul, să nu interfereze cu antrenamentul propriu-zis;

În *faza de efort* propriu-zis se vor urma protocoalele de creștere a efortului fizic, se urmăresc semnele de intoleranță: modificări ECG, TA sau ale frecvenței cardiace și ale frecvenței respiratorii;

Faza de relaxare (5-10 minute) va consta din exerciții ușoare pentru a evita instalarea brutală a hipotensiunii post-efort.

Ca mijloace de antrenament se pot utiliza: covorul rulant, scărița, bicicleta ergometrică (cicloergometru), mersul, urcatul scărilor, antrenamentul la piscină.

După antrenamentul fizic, toleranța la efort crește la pacientul bronhopulmonar prin: ameliorarea ventilației, creșterea suprafeței de schimb alveolocapilare pulmonare, cu ameliorarea raportului ventilație/perfuzie, ameliorarea performanței cardiace, ameliorarea starii psihice.

- Pentru cicloergometru efortul este efectuat în trepte multiple, se pornește de la nivele reduse de efort de 25 sau 30W, cu o creștere progresivă de 25-30 W pe fiecare treaptă de efort. Durata fiecărei trepte este de 3 minute, iar viteza de pedalare recomandată în cursul antrenamentului la cicloergometru este bine a fi 60 turații/min.
- Antrenamentul la covorul rulant pentru pacienții cu afecțiuni respiratorii constă în:
  - mers pe plan orizontal la viteze crescânde, cu durata de până la 10 minute.
  - mers pe plan înclinat de până la 10º alternativ, plan orizontal 10 minute - pauză - 10 minute pantă
  - în ambulator ședințele se pot continua de 3x/săptămână la care se adaugă antrenamentul prin mers pe jos
- Antrenamentul prin mers pe jos poate fi indicat la pacienți cu o capacitate de efort redusă, dar și celor care au prezentat insuficiență respiratorie acută. Durata totală a unei ședințe poate fi de 30-60 minute, cu alternanțe de ritm normal urmat de perioade de ritm alert pe distanțe scurte (<100m).
- Antrenamentul la piscină are unele avantaje la pacienții cu afecțiune respiratorie:
  - apa caldă stimulează circulația periferică
  - tonifiere musculară
  - presiunea hidrostatică facilitează expirul prin presiunea exercitată pe abdomen [2, 5, 12]

Prescrierea intensității optime a efortului fizic din timpul programului de antrenament de anduranță (efort aerob), pentru creșterea pragului de dispnee, a fitnesului cardiovascular, se stabilește pe baza frecvenței cardiace maxime din timpul testării la efort și prin calculul intervalului optim de frecvență cardiacă, formula Karvonen: FC recomandata în timpul efortului = (FC max-FC repaus)xIr(intensitatea recomandată a efortului) +FC repaus. Ir este de 60-80% din rezerva de frecvență cardiacă.

Ergometria este determinată de factorii fizici – forța, puterea și MET (metabolic equivalent). MET - cuantifică exercițiul – "cât și cât de greu", iar prescripția corectă de exerciții trebuie să poată cuantifica energia necesară. MET (echivalentul metabolic) reprezintă raportul dintre rata metabolică a unei persoane în repaus și rata metabolică a unei persoane care efectuează o activitate fizică. 1 MET este echivalent cu rata metabolică în care consumul de oxigen este de 3,5 ml oxigen per kilogram de greutate corporală și minut [10].

Activități în funcție de MET

a) 1,5-2 MET: ortostatism, mers pe teren plat, încet (v = 1-2 km/h), poziție șezut/scris la birou, utilizare calculator, condus

b) 2-3 MET: mers pe teren plat (v = 2,5-4,5 km/h), pregătirea mesei, activități ușoare casnice (de exemplu, șterge praf, spălat vase, curățat legume etc.)

c) 3-4 MET: mers pe teren plat (v = 4,5-5 km/h), dat cu mătura, aspirator, fier de călcat, golf, activități de grădinărit ușor

d) 4-5 MET: mers pe bicicletă (v = 10 km/h), pictat, educație fizică

e) 5-6 MET: mers viguros/alergat ușor (v = 6,5 km/h), grădinărit, mers pe role/patine

f) 6-7 MET: ciclism, tenis, curățat zăpadă, activități agricole intense (arat, dat cu lopata) [10].

Antrenamentul mușchilor respiratori în recuperarea pulmonară

Există două grupuri de mușchi respiratori

- Mușchii inspiratori (diafragmul, mușchii intercostali externi, mușchii accesorii), care reprezintă un sistem activ ce inițiază inspirul.
- Mușchii expiratori (mușchii intercostali interni, abdominali, dințatul postero-inferior).

Mușchii inspiratori sunt legați de apariția oboselii și limitării la efort, dispeneei, dezvoltarea insuficienței respiratorii hipercapneice, iar mușchii expiratori sunt legați de eficiența tusei. Un antrenament al mușchilor respiratori este indicat dacă pacienții prezintă o presiune inspiratorie maximă (Pimax) mai mică de 60cm H2O, însoțită sau nu de dispnee, hipercapnie, limitarea capacității de exercițiu [1].

Sunt descrise trei tipuri de tehnici:

1. *Respirația contra unei rezistențe-Pflex*: antre-

namentul constă în inspirații și expirații repetate împotriva unei rezistente crescute, sunt șase niveluri de rezistență. Se poate utiliza 10-15 minute/zi, pe toată durata programului de recuperare.

2. *Respirația cu valvă inspiratorie la prag-Treshold*: este o respirație împotriva unei rezistențe dată de o valvă, unidirecțională, care nu lasă să treacă fluxul decât peste o anumită presiune respiratorie. Se poate utiliza 15-30 minute/zi.

3. *Antrenamentul prin hiperventilația isocapneică sau antrenamentul la anduranță*: este o tehnică care constă în ventilație forțată la debit crescut susținută timp de mai multe minute. Se face cu ajutorul unui aparat SpiroTiger, la capătul căruia este plasat un sac corespunzător cu 50% din capacitatea vitală, care asigură isocapnia. Se poate utiliza de 3- 5 ori / săptămână, timp de 10-15 minute.

Rezultate ale antrenamentului mușchilor respiratori, conform studiilor, sunt favorabile, fără efecte adverse, în special în BPOC, dar este utilizat și cercetat și în insuficiența cardiacă, chirurgia cardio- toracică, boli neuromusculare [1, 18].

Educarea tusei

Tehnica învățării tusei se referă la:

Poziționarea corpului în timpul tusei. Pozițiile pentru tuse sunt pozițiile care facilitează expirul prin ușurarea contracției musculaturii peretelui abdominal cu creșterea presiunii intraabdominale.

a) Pozițiile șezând pe un scaun, umerii relaxați și rotați în față, capul și spatele ușor flectate, antebrațele sprijinite, genunchii flectați, picioarele se sprijină pe sol. O pernă în zona abdominală ținută cu brațele ajută la ridicarea diafragmului prin presarea peretelui abdominal. În timpul expulsiei aerului în tuse, trunchiul se apleacă înainte.

b) Dacă bolnavul nu poate părăsi patul, el va lua poziția semișezând sau în decubit lateral, cu trunchiul ridicat și aplecat în față, cu genunchii flectați. Trebuie reținut că o poziție de decubit dorsal sau lateral obișnuită nu favorizează expectorația prin tuse [2, 11].

Aerosoloterapia de cameră umidifică tractul respirator, ceea ce facilitează drenarea secrețiilor. Ședințele durează 20-30 minute, cu ele se începe de obicei programul de recuperare, se pot repeta de 1-2 ori pe zi. Tratamentul se poate face cu ajutorul aparatelor individuale sau în camere de aerosoli. Aerosolul terapeutic în bolile bronhopulmonare are ca scop principal refacerea aparatului mucociliar afectat de boală.

Obiective terapeutice:

- umidificarea căilor respiratorii pentru protejarea mucoasei cailor respiratorii superioare și inferioare (ser fiziologic, apă distilată, soluții saline)
- facilitarea evacuării secreției bronșice (fluidifiante, mucolitice)
- detumefierea mucoasei bronșice (bronhodilatatoare)
- înlăturarea infecției bronșice (antibiotice)
- inhibarea procesului inflamator local (glucocorticoizi)
- regenerarea epiteliului vibratil (epiteliotrope)
- inhibarea reacțiilor antigen-anticorp (cromoglicat disodic) [11].

Termoterapia

Termoterapia este o metodă de tratament, care utilizează ca și agent terapeutic factorul termic vehiculat de diverși vectori: apa, lumina, aerul, parafina, nămolul, nisipul.

Obiectivele termoterapiei sunt:

- Reechilibrarea verigilor fiziologice ale termoreglarii
- Creșterea capacității de apărare imunitară specifică și nespecifică a organismului prin modelarea reactivității organismului față de mediu
- Combaterea mecanismelor fiziopatologice din diverse afecțiuni, în special ale aparatului mioartrokinetic
- „Călirea" organismului, prin creșterea posibilităților de adaptare rapidă la variațiile temperaturii mediului.

Pot fi indicate proceduri calde pe torace (comprese, cataplasme), baia kinetoterapeutică, băile ascendente Hauhhe care au efect bronhodilatator și decongestiv, dar și proceduri de antrenare-călire, de exemplu fricțiuni, dușuri alternante, sauna, mișcarea în aer liber [19, 20].

Baia kinetoterapeutică este o baie simplă caldă, în care se executa sub apă, exerciții analitice și globale pasive și active, 30 minute. Se poate asocia masajul

subacval (baia cu masaj) sau dușul subacval. Mobilizarea sub apă este mai puțin dureroasă, datorită efectului antialgic și sedativ al apei calde, iar pe de altă parte, mișcările se fac mai ușor datorită efectului miorelaxant pe mușchii cu modificări de tonus, efectului pe țesuturile moi periarticutare retracturate și pierderii greutății corpului, comform legii lui Arhimede[19, 20]. Împachetarea cu parafină constă în aplicarea parafinei topite pe o anumită regiune a corpului, conform mai multor tehnici, în funcție de zona interesată. Efectele aplicațiilor locale de caldură sunt:acumularea de «căldură» la nivelul pielii și a țesutului muscular, modificări circulatorii locale, la distanță și în profunzime, efect analgezic, stimularea procesului de termoreglare periferică,vasodilatație generalizată în teritoriul periferic. Împachetarea cu nămol constă în aplicarea de nămol încălzit la 38-44°C pe o regiune limitată sau pe întreaga suprafață a corpului. Indicațiile de împachetări cu parafină și peloizi sunt reprezentate de suferințele degenerative, inflamatorii cronice (spondilita anchilopoetică) și posttraumatice ale aparatului locomotor, sechelele după rahitism sau poliomielită.

Implicațiile saunei (fig. 42.14), ca și procedura de termoterapie, în patologia respiratorie se explică prin efectul aerului cald și umed al saunei care curăță cavitatea nazală și determină creșterea fluxului de aer, astfel inhibând răspunsurile vasculare neuronale.

Mai multe studii au analizat impactul saunei în patologia respiratorie. S-a urmărit efectul saunei la pacienții cu rinită alergică, dar și existența unei legături între frecvența ședințelor de saună și riscul de apariție a bolilor respiratorii precum BPOC, astm bronșic sau pneumonie. Astfel a fost observată îmbunătățirea funcției pulmonare prin creșterea capacității vitale pulmonare, a ventilației și a volumului expirator forțat, îmbunătățirea tranzitorie a funcției pulmonare a unor pacienți cu BPOC, iar într-un review sauna a îmbunătățit funcția respiratorie a pacienților cu astm bronșic sau bronșită cronică. Într-un trial de Ernst et al. cu 25 voluntari care s-au expus la saună și 25 martori s-a observat înjumătățirea incidenței răcelilor pe perioada ultimelor 3 luni ale studiului. Kunutsor et al. au arătat

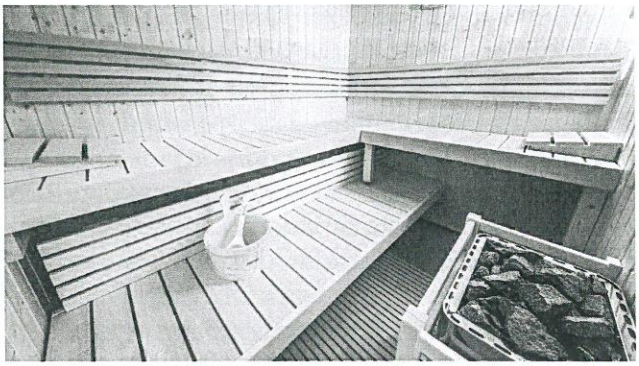


Fig.42.14. Saună uscată – Băile Tușnad (colecția proprie)

că expunerile moderate (2-3 sesiuni/săptămână) și crescute (4-7 sesiuni/săptămână) au fost asociate cu reducerea riscului de boli respiratorii (BPOC, astm, pneumonie). Un alt studiu a arătat că sesiunile regulate de saună reduc incidența pneumoniilor [21, 26].

Hidrokinetoterapia

Hidrokinetoterapia este indicată în afecțiunile respiratorii, se execută în bazine mai mari (fig. 42.15) sau mai mici, individual sau în grup. Programul durează 30 min (se începe cu 5 min. adaptare, 15 min. exerciții în functie de patologie, 10 min. relaxare), dar poate ajunge la 60 minute (după 5-6 săptămâni de antrenament). Rol factorul termic, mecanic, dar și chimic în bazinele cu ape minerale/ termale, de

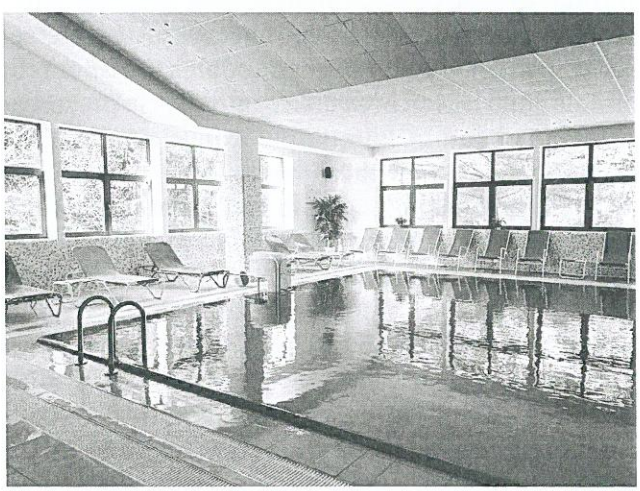


Fig.42.15. Bazin hidrokinetoterapie Băile Tușnad (colecția proprie)

exemplu cu ape minerale sulfuroase, cloruro-sodice. Temperatura și presiunea apei pot bloca nociceptorii acționând asupra receptorilor termici și mecanoreceptorilor, exercitându-se astfel un efect pozitiv asupra mecanismelor segmentare ale coloanei vertebrale, reducând durerea [2, 19, 20].

Se vor efectua:

- Exerciții pe uscat, pe marginea bazinului, în apă
- Exerciții individuale, cu partener sau în grup
- Exerciții individuale cu obiecte ajutătoare: plute, flotoare, colaci, mingi, aripioare, veste
- Exerciții cu ajutor, cu intervenția directă a kinetoterapeutului, folosind diverse obiecte, exerciții cu opunerea sau rezistență din partea pacientului sau a kinetoterapeutului

Hidrokinetoterapia are numeroase avantaje [2]:

- Căldura apei de 32-36^0 C relaxează musculatura, crește complianța țesutului conjunctiv
- Înotul în bazine este considerat un foarte bun antrenament la efort pentru pacienții bronhopulmonari cronici
- Poziția orizontală în apă omogenizează distribuția circulației pulmonare, crescând suprafața de schimb
- Aerul cald și umed de la nivelul apei oprește pierderea de căldură a mucoasei tractului respirator, oprește apariția bronhospasmului, îmbunătățește eliminarea secrețiilor bronșice
- Presiunea hidrostatică facilitează expirul prin presiunea externă pe abdomen
- Apa caldă are rol sedativ

Contraindicații: HTA mare, tulburări sfincteriene, epilepsia, decompensări de organe, patologii în stadii acute, boli dermatologice acute, boli infecțioase, contagioase, tumori maligne [19, 20].

Electroterapia

Electroterapia reprezintă ramura reabilitării medicale care se ocupă cu aplicarea în scop profilactic, terapeutic și de recuperare, a diferitelor forme de curent electric și a unor energii derivate (mecanică, magnetică, luminoasă).

Terapia super inductive sistem (SIS), poate fi indicată, avand ca și scop: miostimularea mușchilor slăbiți respectiv diafragma, mușchii intercostali, îmbunătățirea circulației sanguine, îmbunătățirea respirației. Terapia Laser este indicată pentru ameliorarea simptomelor respiratorii și a acuzelor subiective ale pacienților: ameliorarea tusei, a dispneei, a tahipneei, a fatigabilitatii, și creșterea capacității de efort. Terapia de înaltă frecvență (undele scurte continue) prin efectele analgezic, miorelaxant, bronhodilatator, este indicată în bronșitele cronice, sechele pleurezii netuberculoase, unele forme de astm bronsic în perioda cronică. Undele scurte pulsatile (Diapulse) prin efectul antialgic, antiiflamator, de resorbție a hematoamelor și a edemului tisular pot fi indicate în bronsite, faringite, pneumonii. Terapia prin campuri magnetice de joasă frecvență (MDF-magnetodiaflux) prin efectul antialgic, bronhodilatator este indicată în bronșite cronice, astm bronșic, scleroemfizem pulmonar. Mai poate fi indicată ultrasonoterapia aplicată paravertebral, intercostal, terapia cu radiații infraroșii în rinite, sinuzite cronice și terapia cu radiații ultraviolete, în doza eritem aplicate pe torace, în bronșite cronice, astm bronșic (fig. 42.16, 42.17). Terapia cu Deep Oscillation este utilizată la pacienții cu afectare pulmonară obstructivă sau restrictivă, cu efecte terapeutice de drenaj limfatic profund, mucolitic

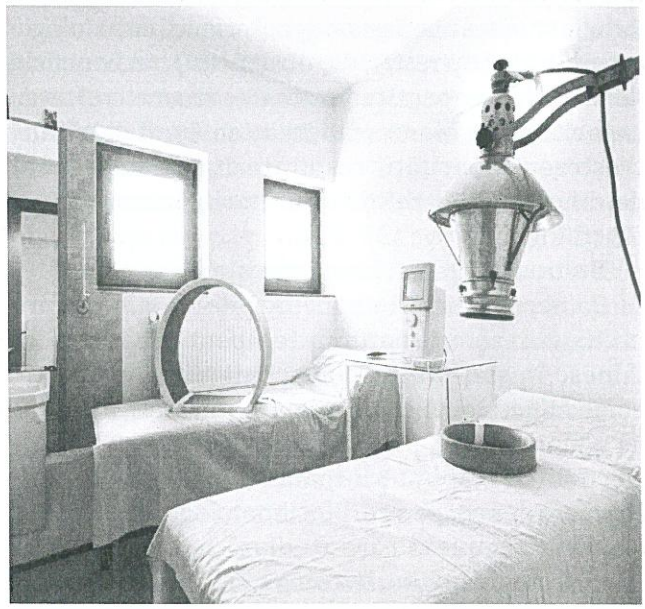


Fig.42.16. Tratamente cu magnetodiaflux, infraroșii – Băile Govora. *https://www. balneomedica. ro/tratament-balnear-la-baile-govora*

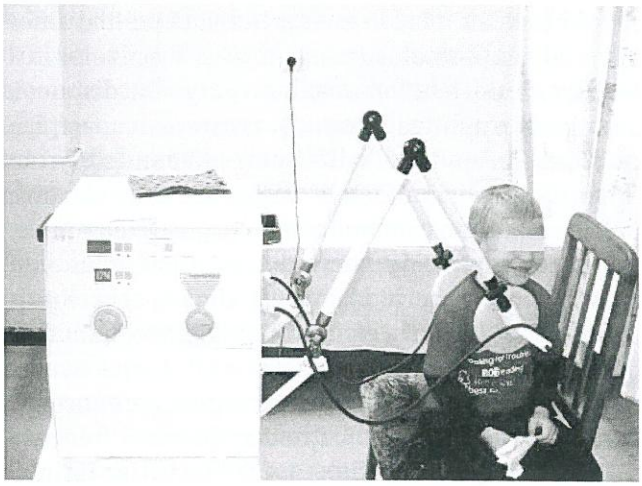


Fig.42.17. Tratamente cu unde scurte continue – Băile Govora. *https://www.balneomedica. ro/tratament-balnear-la-baile-govora*

și antiiflamator, facilitarea expectorației, analgezic, relaxant muscular (inclusiv pentru musculatura respiratorie), creșterea capacității respiratorii. Poate fi utilizată eficient în combaterea efectelor negative ale infectării cu SARS-COV2. CellOxy, este un sistem de tratament prin hipoxie-hiperoxie intermitentă, care implică o respirație alternativă, ciclică, a aerului, la diferite concentrații de oxigen, fără a fi necesar o butelie suplimentară cu oxigen. Pacienții cu patologie respiratorie (tip restrictiv/obstructiv) pot beneficia de efectele terapeutice pozitive și anume:creșterea capacității de efort, scăderea tensiunii arteriale, creșterea capacității respiratorii și a capacității de difuziune a gazelor respiratorii, îmbunătățirea funcțiilor cognitive [27, 28].

Balneoterapia și bioclimatologia

Balneoterapia este o metodă de tratament care utilizează factorii naturali terapeutici care se întâlnesc în stațiunile balneoclimaterice, respectiv apele minerale/termale, climatul, salinele, apa salină a Mării Negre, pădurea, peloizii, în recuperarea afecțiunilor respiratorii, indicată sub forma de cure balneare de recuperare. Bioclimatologia umană este o știință complexă care studiază influența climei asupra organismului. Recomandările de tratament în stațiunile balneoclimatice trebuie să țină seama în afară de prezența unor factori terapeutici naturali (ape minerale, nămoluri, mofete, saline etc.) și de bioclimatul specific local [29, 30, 31, 32, 33], dar și de contraindicații.

Factori de eficiență a unei curei balneare țin de complianța și disponibilitatea pacientului, de valoarea terapeutică a apelor minerale/ termale, a nămolurilor, de respectarea modului de administrare a acestora ca și doză și ritm, de climatul de care beneficiază stațiunea balneară, de modificarea obiceiurilor de viață, de respectarea perioadei de aclimatizare și a contraindicațiilor.

Contraindicațiile generale ale curei balneare sunt: boli infecțioase, stări febrile, purtătorii de germeni și paraziți, graviditatea în primele luni, neoplaziile, bolile de sânge în faze acute, stări hemoragipare, bolile psihice decompensate, epilepsia, bolile acute sau cronice în stadiu acut cu insuficiențe de organ, alcoolismul, narcomania, boli reumatologice în stadiul acut, afecțiuni dermatologice acute [29-33].

Apele naturale minerale în afecțiunile respiratorii

Apele minerale naturale sunt soluții complexe de săruri minerale sau gaze nereproductibile în laborator, care iau naștere în scoarța terestră prin acțiunea de dizolvare a apei subterane asupra rocilor cu care vine în contact, compoziția chimică a apei minerale reflectă întotdeauna structura geologică de la nivelul de circulație al apei subterane [29]. Pot fi administratate sub formă de crenoterapie (cura de băut), însă nu au rol în afecțiunile respiratorii [2]. Indicarea apelor minerale sub formă de balneație externă (băi, în căzi individuale, bazine de balneație, bazine de kinetoterapie, piscine, dușuri la presiuni și temperaturi stabilite) urmărește unele efecte secundare ca antrenarea circulației periferice, antialgic, miorelaxant, decontracturant, vasodilatator, sedarea sistemului nervos [2].

Principala cale de administrare a apelor minerale în afecțiunile respiratorii este calea inhalatorie (inhaloterapie) a aerosolilor naturali, sub formă de pulverizații, inhalații, ultrasonoaerosoli [2, 32].

Sunt indicate apele minerale slab hipotone sau hipertone, ape în jurul izotoniei. Apele minerale hipertone reprezintă un stimul secretor, sunt utilizate pentru umidificarea bronșică, activează secreția,

fluidifică secrețiile, facilitând vibrația cililor. Apele minerale hipotone inhibă secreția dar stimulează circulația mucoasei, reduc procesele inflamatorii, favorizează resorbția edemului local, refac funcționalitatea aparatului mucociliar.

Se administrează apele minerale cloruro-sodice, bicarbonatete, apele minerale sulfuroase, apele minerale iodurate, bromurate.

Efectele principalilor ioni din aerosoli:

- Na are acțiune osmotică importantă, stimulează secreția apoasă, decongestionează mucoasa
- Ca are acțiune spasmolitică, antiedematoasă, antialergică
- Cl are efecte antiseptice
- Mg are efecte sinergice cu ionul de Ca, pe care le potențează [2].

Aerosolul de pădure sau munte, din Parcurile balneare, sunt formați dintr-un centru învelit de o peliculă de apă, sau dintr-o peliculă de polen, pe care s-a depus o substanță volatilă (terebentina conținută în conifere) și care eliberează ozon, în contact cu oxigenul, sub acțiunea radiațiilor.

Aerosolii cu ape minerale sunt indicați în BPOC, astm bronșic cronic, mucoviscidoză, pneumoconioze, bronșite cronice.

Contraindicații pentru cura balneară: tuberculoza pulmonară activă, micozele pulmonare, neoplasme pulmonare, astmul bronșic în status asmaticus, insuficiența respiratorie severă, cord pulmonar decompensat, sarcoidoza, bronșiectaziile cu forme hemoptoice severe, fibroza interstițială pulmonară difuză [2, 32].

Tehnica de aplicare a aerosolilor:

a) Prin aparate individuale

Inhalții individuale: temperatura lichidului pulverizat 35-42°C, 1-4 ședințe/zi, 15-20min/ședință

b) Aerosolizare de cameră

Inhalții colective: camere special amenajate, ceața cu particole de apă minerală fiind produsă de pulverizatoare, durata 30 minute-2h, 1 administrare/zi

c) Prin aparate de respirație în presiune pozitivă intermitentă

d) Prin respirație liberă în natura (aerosolul de pădure, aerosoli marini) [2, 11, 32].

Stațiuni balneoclimaterice cu profil respirator: Băile Govora, Slănic Moldova, Sovata, Ocna Sibiului, Băile Olănești, Băile Herculane, Călimănești, Căciulata, Băile Tușnad, Vatra Dornei.

În stațiunea balneoclimatericăBăile Olănești se indică inhalații și aerosoli cu ape minerale sulfuroase. Se utilizează apa izvorului mineral nr. 7 sau 15 la 37,5°-38°C, în ședinte repetate de 5-15 min, sub formă de inhalații individuale, inhalații colective, inhalații în aer liber cu aerosoli naturali din zona izvoarelor.

- Au *efecte locale* asupra mucoasei respiratorii: vasodilatatoare, fluidificante, trofice, cheratolitice, spasmolitice, antiinflamatoare, antiseptice, desensibilizante, antialergice.
- *Efecte generale* – de echilibrare a metabolismului și SNV în sensul creșterii parasimpaticotoniei cu efect de scădere a tensiunii arteriale.

Indicații: rinite, sinuzite, faringite cronice, laringite alergice, rinite cronice atrofice, bronșite, traheobronșite cronice, astm bronsic, bronșiectazii, muncitorii expuși la noxe profesionale, fumătorii cronici.

Contrindicații: hemoptizii [29, 32, 33].

Stațiunea Balneoclimatericăă Călimănești-Căciulata este cunoscută prin factorii naturali de cură, respectiv un climat temperat continental, ape minerale sulfuroase pentru cura externă, care sunt indicați sub forma de inhaloterapie în tratamentul afecțiunilor respiratorii respiratorii: rinofaringite, sinuzite, traheobronsite cronice, viroze respiratorii, alergii respiratorii, rinită cronică, astm bronsic, fibroza pulmonară.

Inhaloterapie – aerosoli individuali, camere pentru pulverizații cu apă minerală sulfuroasă (fig. 42.18).

Stațiunea balneoclimatericăă Băile Govora este una din cele mai bogate stațiuni din Europa în apele minerale iodurate și bromurate de origine organică.

Factori naturali de cură balneară sunt:

- Ape de mare concentrație iodurate și bromurate, sulfuroase, hipertone
- Ape sulfuroase, hipertone
- Ape bicarbonate, sulfuroase, sodice, calcice hipotone
- Climat continental cu influență mediteraneană, umiditate relativ constantă, temperatură fără valori extreme și usoară încarcare cu polenuri.

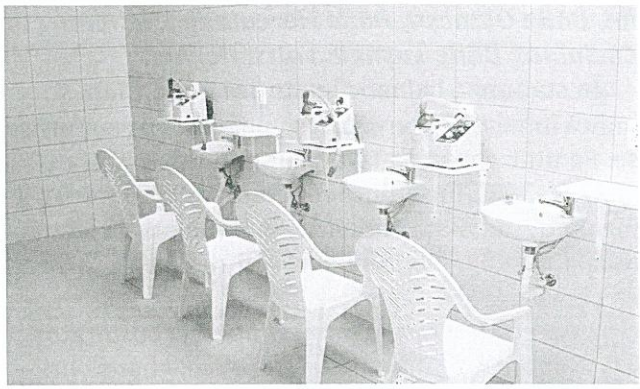


Fig.42.18. Băile Călimănești – compartimentul de aerosoloterapie cu ape minerale sulfuroase

În baza de tratament se efectuează proceduri de inhalo- terapie (ultrasonoaerosoli, inhalații, pulverizații), proceduri de bronhodilatație (ultraviolete, magnetodiaflux, unde scurte, infraroșii), urmate de cura de teren pe trasee stabilite din Parcul Balnear, kinetoterapia respiratorie și hidrokinetoterapie (fig. 42.19).

Resursele naturale ale stațiuni permit tratarea multor afecțiuni:

- Respiratorii: infecții de căi respiratorii superioare repetitive, traheobronșite, bronsite cronice, BPOC, astm bronsic, bronșietazia fără episoade hemoptoice, sechele postpneumectomie (excepție cele datorate tumorilor maligne)
- ORL: sinite (alergice, atrofice), rinosinuzite, otita cronică, laringita, micoze, orfaringiene [29, 32, 33]

Stațiunea balneoclimaterică Sovata este recunoscută pentru apele minerale cloruro-sodice (Lacul Ursu) și nămolul sapropelic. Resursele naturale sunt administate sub formă de băi sărate (cadă individual sau bazine) și aerosoli și sunt indicate în:

- predispoziția pentru alergii respiratorii sau astm bronșic
- rinita cronică alergică, astm bronșic, bronșită cronică astmatiformă, tuse persistentă
- după infecții respiratorii (hiperreactivitate bronșică)
- profilaxia infecțiilor respiratorii, sinuzite, rinite, laringite repetate

Contraindicații: stadiile acute ale afecțiunilor [32, 33].

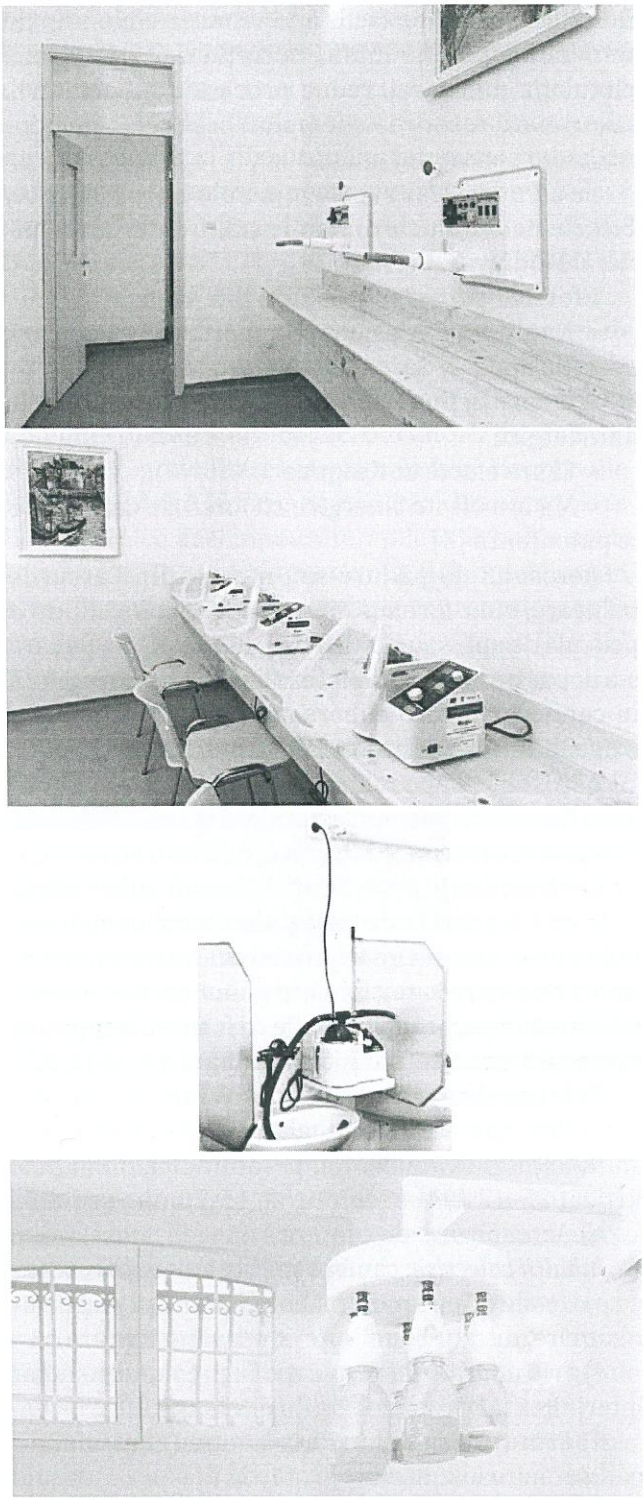


Fig.42.19. Băile Govora – Inhaloterapie cu ape minerale naturale *https://www. balneomedica. ro/tratament-balnear-la-baile-govora*

Apa sărată și nămolul sapropelic peloidogen din Lacul Ursu, prin conținutul crescut de NaCl, $CaCO_3$ și substanțe organice (inclusiv estrogen human-like eliberat în apa Lacului Ursu de artropodul Artemia salina), au asupra tegumentului efect antiinflamator, antialergic, bacteriostatic, emolient, descuamativ.

Factorii naturali de cură de care dispune stațiunea balneară Ocna Sibiului sunt reprezentați de apele minerale naturale cloruro-sodice concentrate, nămolul sapropelic și bioclimatul sedativ, indicați în afecțiuni respiratorii precum rinite, sinuzite, laringite, bronsite cronice sub formă de aerosoli cu ape minerale cloruro-sodice și hidrokinetoterapie în bazine cu ape sărate.

Climatoterapia în afecțiunile respiratorii

Climatul alpin

Caracterizează climatul de munte, care este un bioclimat tonic stimulant, unde presiunea parțială a O_2 este scăzută, temperatura scăzută, umiditate redusă, radiația solară intensă, o mare puritate a aerului. Aerul rece, uscat, lipsit de alergeni și bogat în aeroioni negativi are efect antialergic și decongestionant asupra mucoasei respiratorii.

Indicații: astmul bronșic alergic, TBC pulmonară, osteoarticulară, ganglionară, BPOC, pneumoconioze, bronșiectazii.

Contraindicații: saturația arterială a oxigenului sub 92-94, dispnee gradul 3 și 4, cord pulmonar cronic decompensat, boli cardiovasculare decompensate, afecțiuni cu tendință la hemoragii, afecțiuni infecțioase acute.

Prin recomandarea acestui bioclimat se urmărește ameliorarea ventilației pulmonare, ameliorarea circulației pulmonare, ameliorarea mecanismelor de termoreglare, cu creșterea rezistenței organismului la frig, ameliorarea capacității de rezistență a organismului la infecții, creșterea calității vieții [2, 30].

Stațiuni: Vatra-Dornei, Borsec, Slănic Moldova, Malnaș, Sinaia, Borșa, Predeal

Climatul marin – Talasoterapia

Talasoterapia reprezintă aplicarea în scopuri profilactice și terapeutice a proprietăților climatului marin, ale apei de mare, ale nămolurilor marine, ale nisipului de pe litoralul marin și ale algelor marine. Cura heliomarină are indicații majore în bolile respiratorii cronice (rinofaringite, rinosinuzite, bronșite cronice, astmul bronșic), pe care le influențează în bine mai ales pe calea inspirării aerosolilor marini, fluidificării secrețiilor bronșice și a atenuării sau suprimării spasmelor bronșice

Bioclimatul excitant solicitant de pe litoralul maritim se caracterizează prin faptul că procesul de termoliză este înlocuit prin procesul de antrenare și călire termică

Asupra organismului acționează următorii factori:

- Contrastul temperatură aer, temperatură apă, acționează asupra circulației periferice
- Mișcarea valurilor
- Salinitatea apei prin efectul „mantalei de sare"
- Baia de aer (efect sedativ)
- Baia de soare (radiații de IR+UV)
- Baia de nisip, psamoterapia (stimulează pierderea de lichide)
- Nămolul sapropelic (Techirghiol) + turbă (Mangalia)
- Aerosoli marini bogați în magneziu, cloruri de Na, calciu, potasiu, iod

Talosoterapia influențează în mod favorabil hiperreactivitatea bronșică în special la copii astmatici, crizele încetează la majoritatea bolnavilor începând cu a 2-a săptămână de cură. Deasemenea, determină ameliorarea procesului inflamator bronșic, a secreției bronșice, cu îmbunătățirea clearance-ului bronșic, cu refacerea aparatului mucociliar.

Indicații: bronșite cronice, astm bronșic, bronșiectazia, BPOC fără cord pulmonar cronic și fără insuficiență respiratorie, disfuncții ventilatorii restrictive de cauză toracică, spondilita anchilopoetică, cifoscolioza, pahipleuritele.

Contraindicați: TBC în evoluție, ulcer gastro-duodenal, hipertiroidism, nevroză astenică, afecțiuni cardiovasculare decompensate [2, 30, 34, 35].

Stațiuni: Eforie Nord, Techirghiol, Eforie Sud

Climatul subalpin

Este un bioclimat sedativ, indiferent (de cruțare). Lipsa unor factori puternici excitanți permite aplicarea acestor cure și la pacienții mai gravi, cu rezerve funcționale slabe. Nu există contraindicații pentru climatul de cruțare, fiind indicat în toate afecțiunile și stadiile de boală ale aparatului locomotor [2].

Staţiuni: Felix, Lipova, Buziaş, Sângiorz-Băi, Govora, Olăneşti

Microclimatul de salină din România – Salinoterapia (Speleoterapia)

Are un caracter de cruţare, sedativ, cu valori moderate ale indicilor de stres, cu un grad crescut de puritate a aerului. Speleoterapia acţionează cauzal în patogenia bolii asmatice prin întreruperea stimulului patogen (aer lipsit de alergeni).

Caracteristici ale microclimatului de salină:

- Constanţa parametrilor termo-higro-barică
- Temperatura 10-12-13^{0}C
- Umiditate relativă 60-80% cu rol în fluidificarea secreţiilor
- Presiunea atmosferică este în funcţie de presiunea aerului la exterior, cu o viteză a curenţilor de aer mai mică de 0,1 m/ sec, în interiorul încaperilor subterane şi cca. 0,3-0,4m/sec, în apropierea gurilor de aerisire.
- Toate acestea determină un bioclimat caracterizat prin: inconfort termic prin răcire, indice de stres cutanat hipotonic moderat (temperatura relativ scazută), indice de stres pulmonar echilibrat, caracter sedativ de cruţare
- Concentraţia de aeroioni – Aeroionizarea în domeniul ionilor mici este moderată, predomină ionii pozitivi, iar concentraţia ionilor mari este relativ mare, predomină ionii negativi.
- Concentraţia particulelor de aerosoli este ridicată, dar diferită cu valori de până la 80-95% de particule sub 3 μm.
- Indicatorii chimici investigaţi indeosebi cei de poluare a aerului subteran salin (CO2, NO2, SO2), au fost constatate în limita valorilor admisibile sau sub concentraţiile maxime admisibile.
- Determinările microbiologice relevă un aer pur, concentraţiile de microorganisme fiind minime în mediul subteran

Speleoterapia acţionează cauzal în patogenia bolii asmatice prin întreruperea stimulului patogen (aer lipsit de alergeni):

- Umiditatea aerului determină fluidificarea secreţiilor, mucoliză
- Inhalarea de Na cu rol osmotic şi decongestiv
- Ionii de Ca, Mg cu rol antiinflamator, antialergic, spasmolitic
- Intervine în euritmizare (suprimarea stresului, normalizarea ritmului circadian denaturat prin „noaptea artificială").

– Metodologia de tratament nu este standardizată se pot efectua 4 h/zi dimineaţa

– Poate include şi somnul de noapte

– O cură durează de la 2-3 săptămâni până la câteva luni

– Se poate executa împreună cu kinetoterapia (mai ales respiratorie)

– Efectul curei se poate menţine câteva luni

– Se recomandă 2 cure/an.

Se obţin rezultate favorabile în astmul bronşic prin scăderea numărului şi intensităţii crizelor de dispnee, creşterea pragului la acetilcolină, scade necesarul de medicamente.

Indicaţii terapeutice: rinita alergică, rinosinuzita cronică, hipertrofie amigdaliană, vegetaţii adenoide (polipi), infecţii respiratorii repetate (angine, faringite, traheo-bronsite cronice, rinoadenoidite repetate în antecedente), astm bronşic nonalergic/ intrinsec/ nonatopic şi astm bronşic alergic/extrinsec/atopic, forme asimptomatice sau simptomatice uşoare şi moderate, bronşita cronică alergică, bronşita cronică obstructive [2, 30, 32, 33].

Recomandări de salinoterapie

Tratamentele de speleoterapie se efectuează de preferinţă în intervalul orar 9-14 pe o durată de 14-18 zile (7-10 zile la copii). Pot exista particularităţi în funcţie de categoria de vârstă:

– La copiii cu vârsta sub 1 an nu se recomandă cura de speleoterapie

– La copiii cu vârste între 1- 2 ani se recomandă avizul medicului înainte de iniţierea unei cure de speleoterapie, fără a se depăşi 1-1,5 ore/zi pentru maxim 7 zile;

– La copiii cu vârste peste 2 ani se recomandă cure de 2-3 ore/zi, 7-10 zile;

– Peste 65 de ani (cu patologie cardiovasculară asociată) se recomandă avizul medicului la iniţierea curei şi monitorizarea periodică a statusului cardiovascular pe parcursul acesteia (simptomatologie clinică, frecvenţa cardiacă, tensiune arterială), fără a se depăsi 2-3 ore/zi, 7 zile.

Contraindicatii pentru salinoterapie:

- Status asmaticus
- TBC pumonar
- Corp pulmonar cronic decompensat
- Neoplazii pulmonare
- Infecțiile
- Reumatismul inflamator și degenerativ decompensat
- Febra
- Claustrofobie [2, 30, 32, 33]

Saline în România: Salina Slănic Prahova, Salina Praid, Salina Târgu Ocna, Salina Turda, Salina Ocnele Mari, Salina Cacica

Haloterapia

La ora actuală există perspective de dezvoltare și în țara noastră a haloterapei sau a salinelor arificiale, o metodă de tratament care se bazează pe recrearea în mod artificial a condițiilor de microclimat salin.

În stațiunile balneoclimaterice din România climatoterapia, se aplică ca:

Helioterapie – prin expunerea organismului la radiația solară (radiații infraroșii și ultraviolete) în scop profilactic și/sau terapeutic;

Aeroterapie – prin expunere parțială sau totală în aer liber, fără radiații solare (la umbră sau în ore/zile fără soare);

Cura de teren din Parcurile Balneare (fig. 42.20) este o formă a terapiei de mișcare, asociată cu aeroterapia. Pentru cura de teren sunt stabilite trasee standardizate în ceea ce privește lungimea, diferența de nivel, pantele incluse, ritmul de mers, în funcție de afecțiune. Traseele pentru cura de teren sunt marcate, amplasate în zone împădurite cu elemente peisagistice atractive.

Cura de teren în scop terapeutic are ca și efecte antrenamentul la efort, reglarea ritmului respirator, creșterea tonusului neuromuscular, îmbunătățirea circulației de întoarcere venoasă și a celei arteriale, rol în metabolismul grăsimilor (fig. 42.21). În scop profilactic are rol în adaptarea defectuoasă la contrastele termice, la cei cu activități sedentare, ortostatism prelungit, activități în mediu cu noxe respiratorii.

Indicații pentru cura de teren: afecțiuni aparat respirator, afecțiuni cardiovasculare, obezitare, afecțiuni ale aparatului locomotor [2, 32, 33].

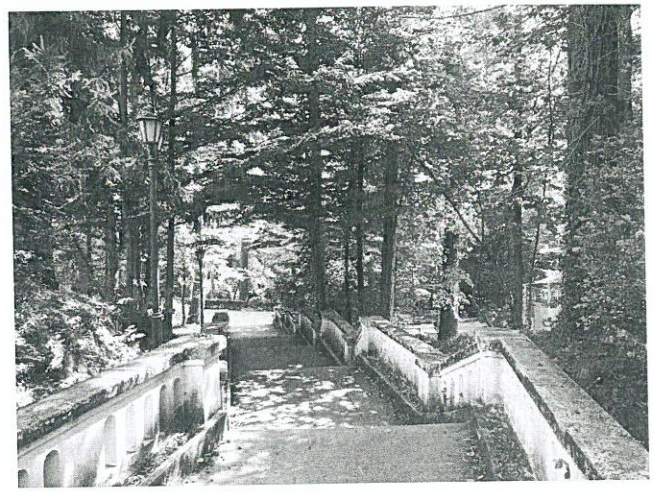


Fig.42.20. Parcul Balnear – Băile Govora (colecția proprie)

Efectele aeroterapiei și a curei de teren: mobilizarea toracelui, modificarea ritmului respirațiilor cu creșterea capacității vitale, combaterea proceselor obstructive, hipoxiei, hipercapneei precum și a durerii, refacerea stratului superfactant în prezența aeroionilor negativi, creșterea metabolizării catecolaminelor la nivelul plamânilor, echilibrarea sistemului nervos central și a celui vegetativ, stimularea peristaltismului intestinal, combaterea balonării și a constipației [2, 32, 33].

Pădurea și potențialul său pentru sănătate

Oamenii, din toate timpurile, s-au bucurat de pădure, datorită unei atmosfere liniștite, unui climat

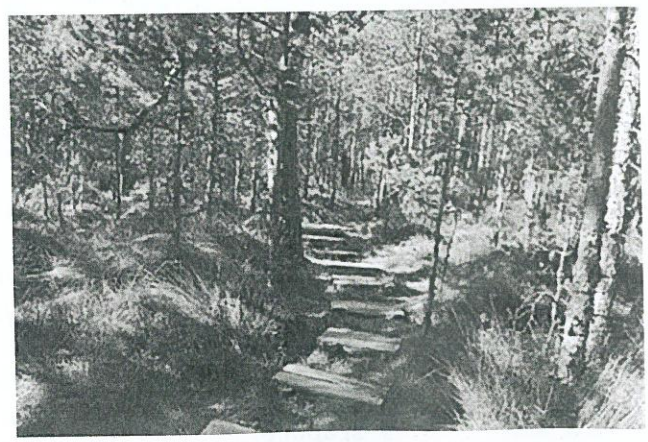


Fig.42.21. Băile Tușnad – Traseu cură de teren (colecția proprie)

blând, unor peisaje foarte frumoase, datorită aerului curat, aromelor plăcute ale florilor, plantelor. În Japonia, începând cu anul 2004, s-au efectuat foarte multe studii pentru a investiga efectele mediilor forestiere, asupra sănătăţii umane. Chiar s-a dezvoltat o nouă ştiinţă medicală numită Medicina Forestieră, o ştiinţă inter-disciplinară, aparţinând categoriilor de medicină alternativă, medicină de mediu şi medicină preventivă, care cuprinde efectele mediilor forestiere asupra sănătăţii umane. Cercetările desfăşurate în Japonia şi China transcontinentală au evidenţiat o multitudine de beneficii fiziologice şi psihologice asociate cu practicarea Shinrin-Yoku (SY), cunoscută sub numele de baie de pădure.

Datele raportate în literatura de specialitate privind componentele curative ale băii de pădure se referă la următoarele efecte:

- Asupra funcţiei sistemului imun (creşterea celulelor natural killer/prevenţia cancerului)
- Asupra sistemul cardiovascular (hipertensiune/boala arterială coronariană)
- Asupra sistemul respirator (alergii şi boli respiratorii)
- În caz de depresie şi anxietate (tulburări de dispoziţie şi stres)
- Relaxare mentală (tulburarea de deficit de atenţie/hiperactivitate)

Studiile efectelor pădurii în ultimii 10 ani asupra sistemul cardiovascular şi sistemul nervos autonom au debutat cu monitorizarea cardiacă de bază, apoi au implicat corelaţia parametrilor cardiaci monitorizaţi cu sistemul nervos parasimpatic, sistemul nervos simpatic, iar apoi cu studii mai aprofundate ale efectelor SY asupra unor stări patologice specifice: hipertensiunea arterială, boala arterială coronariană, boala pulmonară obstructivă cronică. Jia et al. au observat o reducere a expresiei perforinei şi granzimei B însoţită de scăderea nivelurilor de citokine proinflamatorii şi hormoni de stres la 20 de pacienţi diagnosticaţi cu boală pulmonară obstructivă cronică, indicând câteva dintre beneficiile potenţiale ale SY asupra sănătăţii la aceste persoane. Modelul conceptual al terapiei prin natură debutează cu o „stare de stres" şi apoi evidenţiază „efectele restaurative" ale naturii (păduri, flori, etc.) în care există o ipoteză de ameliorare a „relaxării fiziologice" şi „recuperare a funcţiei imune". Aceste răspunsuri la natură sunt apoi încorporate în modelul medicinei bazate pe dovezi, conducând la „efectul medical preventiv" [36-39].

Nămolurile (peloidele) în afecţiunile respiratorii

Nămolurile (peloidele) sunt substanţe formate în condiţii naturale sub influenţa proceselor geologice şi care în stare fin divizată şi în amestec cu apa se folosesc în practica medicală sub formă de băi sau proceduri locale: împachetari, cataplasme sau onctiuni.

În funcţie de compoziţia chimică nămolurile terapeutice se clasifică în:

Nămoluri sapropelice: *Techirghiol, Eforie, Agigea, Amara, Sovata – Lacul Ursu, Bazna, Lacul Sărat-Brăila, Turda, Câineni, Ocna Sibiului*

Nămolurile de turbă: *Mangalia Nord (turbă marină), Covasna, Borsec, Poiana Stampei*

Nămolurile minerale: *Săcelu, Sângiorz-Băi, Băile Govora (nămol silicios iodurat) Geoagiu Băi (nămol feruginos)*

Indicaţii terapeutice: sechele post TBC, astm bronsic alergic stabilizat, cifoze, scolioze, spondilita anchilozantă

Metode de aplicare a nămolului terapeutic:

Împachetările cu nămol cald constau în aplicarea de nămol încălzit la 38-46^{0}C pe o regiune limitată sau pe întreaga suprafaţă a corpului pentru 20-40 de minute. Valoarea terapeuticã a împachetărilor calde cu nămol în cadrul tratamentului complex balnear rezultă din ameliorarea tulburările circulatorii şi trofice.

Cataplasmele sunt aplicaţii cu nămol la diferite temperaturi pe regiuni limitate ale corpului.

Băile de nămol – Durata băii este de 20-40 de minute. Baia trebuie urmată de duş la 37-38^{0}C şi odihnă de minim o oră. O cură este formată din 12-15 băi zilnice.

Onctiunea cu nămol rece – este cea mai veche metodă care presupune aplicarea nămolului rece pe pielea pacientului (după ce acesta s-a încălzit 10-15 minute) în strat subţire, pe zone limitate sau întregul corp. Pacientul trebuie sa se expună ulterior la soare,

în poziţie verticală, până când se usucă nămolul, aproximativ 30-60 de minute, după care urmează baia de 10-15 în apa mării sau a lacului însoţită de mişcare si un duş scurt cu apă rece şi odihnă la pat de minim o oră. Este o metodă de solicitare a mecanismelor de termoreglare, stimulare neuroendocrină şi a proceselor de adaptare prin alternarea factorilor contrastanţi cald-rece. Procedura are un rol important în profilaxia primară, călind organismul şi prevenind îmbolnăviri, ca şi în profilaxia secundară a unor afecţiuni în stadii incipiente [32, 33, 40].

Recuperarea respiratorie post Covid-19

La unele persoane, COVID-19 afectează plămânii, determinand pneumonie. În unele cazuri, COVID-19 poate progresa la sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) care cauzează insuficienţă respiratorie, şoc septic, sau insuficienţă multi-organ. Până în acest moment, nu se cunoaşte impactul pe termen mediu şi lung al infecţiei cu COVID-19 asupra sistemului respirator, dar şi asupra altor organe, la pacienţii vindecaţi şi externaţi. Însă conform datelor din literatură şi experţilor, aproximativ un sfert dintre pacienţii vindecati după infecţia cu coronavirus rămân cu sechele respiratorii având capacitatea pulmonară redusă cu aproximativ 20-30%.

Programele de recuperare medicală vor cuprinde: antrenament aerob – exerciţii fizice pe bicicletă/covor rulant, antrenamente de forţă, posturări, tehnici de drenaj bronşic, exerciţii de respiraţie, manevre de percuţie şi vibraţii ale cutiei toracice (fizioterapia toracelui), ajustarea ritmului respirator, exerciţii de respiraţie cu antrenarea musculaturii respiratorii şi instruirea privind tusea şi expectoraţia corectă, proceduri de termoterapie, de electroterapie, masoterapie, terapie ocupaţională, salinoterapie, educaţie terapeutică, consiliere psihologică.

Exerciţii aerobice: mers pe jos, mers rapid, jogging, înot, începând de la intensitate scăzută cu creşterea treptată a intensităţii şi duratei efortului, repetate de 3-5 ori pe săptămână, 20-30 min pentru fiecare şedinţă.

Antrenament de forţă: se recomandă antrenament de rezistenţă progresivă. Sarcina de antrenament pentru fiecare grup muscular ţintă este de 8-12 repetări, 1-3 grupe musculare/unitate de timp. Intervalul de antrenament al fiecărui grup este de 2 minute, de 2-3 ori/săptămână cu creşterea sarcinii de antrenament cu 5% -10% pe săptămână.

Reeducarea coordonării şi echilibrului. Pacienţii cu dereglări de echilibru şi coordonare necesită implicarea în activităţi care vizează restabilirea echilibrului, inclusiv cu utilizarea de dispozitive asistive (cârje, bastoane, cadru de mers).

Mobilizarea activă segmentară trebuie urmată de fortificarea musculară progresivă în cadrul programelor individuale de reabilitare. Stimularea electrică neuromusculară (TENS) poate fi continuată ambulator. Recondiţionarea aerobă poate fi realizată prin cure de mers, bicicletă. Exerciţiul aerobic progresiv poate fi ulterior crescut la 20-30 de minute, zilnic.

Se poate utiliza oxigen în timpul reabilitarii respiratorii. Se va efectua evaluarea pacientului înaintea programului de reabilitare respiratorie prin teste specifice (cum ar fi testul de mers de 6 minute). În urma evaluarii se va stabili tipul, durata, intensitatea antrenamentului şi dacă este necesara administrarea oxigenului portabil în timpul antrenamentului [10, 41].

Electroterapia poate cuprinde Terapia super inductive sistem (SIS) care are ca şi scop miostimularea muşchilor slăbiţi – diafragma, muşchii intercostali, îmbunătăţirea circulaţiei sanguine, îmbunătăţirea respiraţiei. Procedura se aplică zilnic, recomandându-se 10 şedinte de tratament.

Se poate recomanda şi Terapia LASER pentru ameliorarea acuzelor subiective ale pacienţilor: ameliorarea tusei, a dispneei, a tahipneei, a fatigabilitatii, şi creşterea capacităţii de efort, pentru ameliorarea obiectivă a funcţiei pulmonare: scăderea necesarului de aport O2, creşterea saturaţiei în oxigen a sângelui arterial în mediu ambiental, ameliorarea scorurilor de severitate a pneumoniei COVID 19, pentru îmbunătăţirea evoluţiei bolii din punct de vedere biochimic (reducerea markerilor inflamatori, imunologici) şi imagistic (scăderea gradului de afectare pulmonară la radiografie bidimensională şi la examenul computer tomograf toracic)

Efecte biologice si clinice ale terapiei LASER

- Producerea de reacţii celulare fotochimice care activează biomoleculele responsabile de restaurarea funcţiei celulare normale, cu creşterea vitezei de

vindecare a țesutului parenchimatos pulmonar prin regenerarea tisulară

- În leziunile pulmonare acute, scăderea numărului de citokine proinflamatorii, cu modularea „furtunii citokinice" și a sindromului de detresă respiratorie acută
- Reducerea inflamației pulmonare de la nivel molecular, celular și tisular
- Reducerea edemului pulmonar
- Ameliorarea durerii de cauza pulmonară
- Creșterea volumelor pulmonare și a capacității de efort [42-47].

În scopul evaluări unui program de recuperare respiratorie, după 1,5-3 luni eficiența programului este data de:

- Creșterea capacității de efort demonstrată prin:
  - T6M se ameliorează cu 10-15% (50-80 m)
  - Crește consumul maximal de oxigen (VO_2max)
  - Anduranța de 10 minute la mers pe covor rulant sau 5 minute la cicloergometru la efort submaximal
- Creștere ponderală de > 2 kg/8 săptămâni la pacienții subponderali
- Scăderea senzației de dispnee
- Creșterea calității vieții (semnificativ – scădere cu 4 puncte în SGRQ) [2, 5, 10]

Managementul pe termen lung în afecțiunile respiratorii

- Măsuri igieno-dietetice și educaționale
- Dietă bogată în vitamine, hidratare orală adecvată, 2-3 l lichide/zi
- Regim hiposodat în cazul pacienților sub corticoterapie
- Interzicera consumului de alimente conservate, cele cu potențial alergen
- Identificarea și eliminarea alergenilor
- Profilaxia infecțiilor virale și bacteriene
- Evitarea atmosferei poluate, a schimbărilor bruște de temperatură
- Hipofosfatemia, hipomagneziemia, hipocalcemia, hipokaliemia diuretică, pot determina scăderea forțet musculare, în mușchii respiratori. Este reversibilă la corectarea deficitelor
- Continuarea kinetoterapiei la domiciliu, rol menținerea capacității de efort
- Cura balneară de recuperare medicală, cel puțin odată pe an, în stațiunile balneoclimaterice cu profil respirator (fig. 42.22). Este importantă efectuarea analizelor uzuale și o radiografie cu două săptămâni înainte de a ajunge în stațiunea balneară.
- Educarea medicală care vizează nu numai acumularea de noi date despre boală, dar și schimbarea atitudinilor, de a face față stresului, de a-și însuși corect tehnica inhalatorie, schimbarea stilului de viață [1, 2, 5, 32]

Fig.42.22. Stațiunea balneoclimatericăCovasna (colecția proprie)

Concluzii privind beneficiile programelor de recuperare pulmonară

Parametrii obținuți la includerea pacienților în programele de recuperare trebuie urmăriți periodic, necesar pentru a cuantifica eficiența acestuia. Parametrii trebuie să includă măsurarea funcției pulmonare și a musculaturii respiratorii, cuantifi-

carea simptomatologiei, a calității vieții, măsurarea pragului de toleranță la efort [1, 2, 5].

Conform metaanalizelor, beneficiile pot persista între 6-12 luni după terminarea unui program [48]. Durata acestora este determinată de complianța pacientului la program, de educația medicală [49], dar și de adoptarea unui nou mod de viață. BPOC reprezintă aproximativ 70% din patologia respiratorie, astfel că metaanalizele cu privire la beneficiile programelor de recuperare arată: reducerea gradului de dispnee și fatigabilitate (grad de evidență 1A), creșterea capacității de efort (1A), creșterea calității vieții (1A), ameliorarea anxietății și a depresiei (2B), reducerea spitalizărilor pe termen lung (2B) [50].

La alegerea tipului de includere în programele de recuperare respiratorie, pentru obținerea beneficiilor, trebuie să se facă în ordinea *inpatient*, apoi *outpatient, homepatient* [2], *telereabilitare respiratorie.*

BIBLIOGRAFIE

1. Tudorache V., Lovin Sînziana, Friesen Marlyce. Tratat de reabilitare pulmonară. Editura Mirton, Timișoara, 2009

2. Daniela Poenaru, Victorița Marcu. Recuperarea medicală respiratorie. Editura Balneară, București, 2011

3. Organizația Mondială a Sănătății. Raport Mondial Privind Dizabilitatea, Ed Visual Promotion, 2012

4. El Kholy M. La télé-réhabilitation en pneumologie: une stratégie d'avenir ? Revue des Maladies Respiratoires Actualites. 2014; 6(3):290-292

5. Gligor E, Ciocoi Pop R, Zamora E, Gligor D. Recuperarea pacienților cu patologie respiratorie. Editura Risoprint, Cluj Napoca, 2007

6. Tabak M, Miriam MR Vollenbroek-Hutten, Paul DLPM van der Valk, Job van der Palen, Hermie J Hermens. A telerehabilitation intervention for patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a randomized controlled pilot trial. Clin Rehabil. 2014 Jun;28(6):582-91

7. Tsutsui M, Gerayeli F, Sin DD. Pulmonary Rehabilitation in a Post-COVID-19 World: Telerehabilitation as a New Standard in Patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021 Feb 19;16:379-391

8. Sinha A. An overview of telemedicine: the virtual gaze of health care in the next century. Med Anthropol Q. 2000 Sep;14(3):291-309 Review

9. Borde A et al. Information and communication technologies for development: health. New York, Global Alliance for ICT and Development, 2010

10. ORDIN nr. 534 din 22 aprilie 2021 pentru aprobarea Protocolului de medicină fizică și de reabilitare post-COVID-19. www. ms. ro

11. Sbenghe T. Kinetologie profilactică, terapeutică și de recuperare, Editura Medicală, București, 1987

12. Cinteză D, Marcu V. Recuperarea medicală cardiovasculară. Editura Balneară, București, 2011

13. Onac I. Masajul medical. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu",Cluj Napoca 2009

14. Dogaru G. Tehnici de reabilitare și reeducare funcțională. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu", 2016

15. Randall L. Braddom, Medicina Fizica si de Reabilitare, Editia a IV-a, 2011, tradus în limba română, Bucuresti 2015

16. Sutton P, Parker RA, Webber BA, Newman SP, and all. Assessment of the forced expiration technique, postural drainage and directed coughing in chest physiotherapy. Eur J Respir Dis. 1983;64:62-68

17. Gillespie DJ, Rehder K. Body position and ventilation-perfusion relationships in unilateral pulmonary disease. 1987;91:75-79

18. Surpase P. et Groupe Alveole. Rehabilitation respiratoire. Guide pratique. Ed. Imothep 2008

19. Cinteza D. Recuperarea medicală. Termoterapia. Editura medicală VOX, București 2003

20. Krausz L, Krausz LT. Hidroterapie. Editura SYRYUS TEKA. Miercurea Ciuc, 2007

21. Laitinen LA, Lindqvist A, Heino M. Lungs and ventilation in sauna. Ann Clin Res. 1988;20(4):244-248

22. Cox NJ, Oostendorp GM, Folgering HT, van Herwaarden CL. Sauna to transiently improve pulmonary function in patients with obstructive lung disease. Arch Phys Med Rehabil. 1989; 70(13):911-913

23. Ernst E, Pecho E, Wirz P, Saradeth T. Regular sauna bathing and the incidence of common colds. Ann Med. 1990;22(4):225-227

24. Kunutsor SK, Laukkanen T, Laukkanen JA. Sauna bathing reduces the risk of respiratory diseases: a long-term prospective cohort study. Eur J Epidemiol. 2017;32(12):1107-1111

25. Kunutsor SK, Laukkanen T, Laukkanen JA. Frequent sauna bathing may reduce the risk of pneumonia in middle-aged Caucasian men: the KIHD prospective cohort study. Respir Med. 2017;132:161-163

26. Laukkanen J, Laukkanen T, Kunutsor S. Cardiovascular and Other Health Benefits of Sauna Bathing: A Review of the Evidence. Mayo Clinic Proceedings. 2018;93(8):1111-1121

27. Rădulescu A. Electroterapie. Editura Medicală București, 2004

28. Onose G. Recuperare, medicină fizică și balneoclimatologie. Editura Medicală București, 2008

29. Munteanu C. Balneoterapia. Editura Balneară, București, 2013

30. Munteanu C, Dogaru G. Bioclimatologie: Bioclimatologie umană. Editura Balneară, București, 2020

31. Dogaru G, Munteanu C. Mofete: Gaze terapeutice. Editura Balneară, București, 2020

32. Viorela Mihaela Ciortea, Laszlo Irsay, Gabriela Bombonica Dogaru, Ileana Monica Borda. Balneoclimatologie. Ape minerale. Nămoluri terapeutice. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu", 2017

33. Onac I, Borda M, Ciortea V, Dogaru G, Irsay L, Ungur R. Reabilitare Medicală. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu", Cluj Napoca 2018

34. Munteanu C, Cinteză D. Cercetarea științifică a factorilor naturali terapeutici. Editura balneară, București, 2011

35. Munteanu C. Talasoterapie: „Marea te cheamă la ea" Editura Balneară, București, 2020

36. Hansen MM, Jones R, Tocchini K. Shinrin-Yoku (Forest Bathing) and Nature Therapy: A State-of-the-Art Review. Int J Environ Res Public Health. 2017 Aug; 14(8): 851

37. Mao G, Cao Y, Lan X, He Z, Chen Z, Wang Y, Hu X, Lv Y, Wang G, Yan J. Therapeutic effect of forest bathing on human hypertension in the elderly. J. Cardiol. 2012; 60:495-502

38. Jia BB, Yang ZX, Mao GX, Lyu Y D, Wen XL, Xu WH, Lyu XL, Cao YB, Wang GF. Health Effect of Forest Bathing Trip on Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Biomed. Environ. Sci. 2016; 29:212-218

39. Dogaru G. Forest bathing in cardiovascular diseases – a narrative review. Balneo Research Journal. 2020;11(3):299-303

40. Munteanu C. Nămolul terapeutic. Editura Balneară, București, 2012

41. Reabilitarea medicală a pacienților cu infecția COVID-19. Ghid Național. Chișinău 2020

42. Winck JC et all. COVID-19 pandemic and non invasive respiratory management: Every Goliath needs a David. An evidence based evaluation of problems. Pulmonol. 2020;26(4):213-220

43. De Lima CV, Prado TM, Pinheiro CM et al. Low level laser therapy reduces acute lung inflammation without impairing lung function. Journal of biophotonics. 2016;9(11-12): 1199-1207

44. De Lima FM, Moreira LM, Villaverde AB, Albertini R. Castro-Faria-Neto, HC & Aimbire F. Low-level laser therapy (LLLT) acts as cAMP-elevating agent in acute respiratory distress syndrome. Lasers in medical science. 2011; 26(3): 389-400

45. Oliveira MC, Jr Greiffo FR, Rigonato-Oliveira et al. Low level laser therapy reduces acute lung inflammation in a model of pulmonary and extrapulmonary LPS-induced ARDS. Journal of photochemistry and photobiology. Biology. 2014; 134: 57-63

46. De Oliveira MEF, Antonialli LV, Vanin FC et al. Phototherapy with combination of super-pulsed laser and light-emitting diodes is beneficial in improvement of muscular performance (strength and muscular endurance), dyspnea, and fatigue sensation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lasers in medical science. 2015;30(1):437-443

47. Mehani S. Immunomodulatory effects of two different physical therapy modalities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Journal of physical therapy science. 2017;29(9): 1527-1533

48. Gosselink R, Langer D, Burtin C. Clinical practice guideline for physical therapy in patients with COPD – practice guidelines. Dutch J Phys Ther. 2008; 118 (suppl): 1-60

49. Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. Respir Care. 2005 Oct;50(10):1360-74; discussion 1374-5

50. Jones P, Miravitlles M, Van der Molen T, Kulich K. Beyond FEV1 in COPD: a review of patient-reported outcomes and their measurement. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012; 7: 697-709

43

REABILITAREA RESPIRATORIE – POST INFECȚIE CU VIRUSUL SARS-CoV2

Maria-Victoria Ruța

Introducere

În decembrie 2019, o nouă formă de pneumonie atipică a fost identifică în provincia Hubei, devenind în scurt timp epidemică pentru toată regiunea Wuhan [1]. Organizația Mondială a Sănătății a numit boala „coronavirus 2019" (COVID 19), iar în 11 martie 2020, a declarat-o pandemie din cauza rapidității răspândirii infecției și a ratei mari de contagiune [2]. Agentul etiologic al bolii COVID 19 a fost izolat și identificat ca un tip nou de coronavirus, numit inițial drept 2019-nCoV [3]. Mai târziu, genomul virusului a fost secvențiat [4] și, deoarece era legat genetic de focarul de coronavirus responsabil pentru SARS din 2003, virusul a fost denumit sindrom respirator acut sever cu coronavirus-2 (SARS-CoV2) de către International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) [5].

Principala cale de transmitere a viruslui SARS-CoV2 este pe cale respiratorie, iar cea mai de temut complicație este sindromul respirator acut sever. Dintre leziunile pulmonare sechelare trebuiesc menționate pneumopatia interstițială difuză fibrozantă, opacifieri reziduale a sticlei mate cu formarea unor noduli supleurali sau insuficiența respiratorie cronică acută [6]. Semnele și simptomele secundare acestor modificări sechelare pulmonare, ce persistă peste 12 săptămâni definesc „sindrom post-COVID-19" [7].

Sindromul post COVID 19

Definiție: Sindromul post COVID 19 reprezintă o afecțiune multisistemică ce include totalitatea simptomelor și semnelor clinice și paraclinice persistente peste 12 săptămâni după infecția acută cu SARS-CoV2 ce nu pot fi explicate de alte diagnostice alternative [8, 9].

Cele mai frecvente simptome sunt dispneea, tusea, transpirațiile marcate, astenia, adinamia, tulburări ale somnului, dificultățile de concentrare, anxietatea și depresia [10, 11].

Simptome mai rar descrise în literatură sunt durerile toracice nesistematizate, palpitațiile, cefaleea, anosmia, ageuzia, artralgiile, mialgiile, parestezиile și inapetența [10, 11].

Toate simptomele sunt descries de pacienți ca și persistente sau de novo la o distanță de peste 12 săptămâni față de momentul acut.

Modificările întâlnite **la examenul obiectiv pe aparate și sisteme** sunt variabile și nespecifice: tegumente palide, transpirate, adenopatii palpabile

supra/subclavicular, axilar, raluri crepitante bazal bilateral (ausculația pulmonară) zgomote cardiace tahicardice, sufluri cardiace sistolice (auscultația cordului), diminuarea reflexelor osteotendinoase, reducerea forței musculare [12].

În funcție de simptomele pacienților și modificările decelate la examenul obiectiv, pentru a demonstra că simptomele sunt în cadrul unui sindrom post-COVID 19, se evaluează documentele medicale și confirmarea anterioară prin RT PCR și se efectuează testare serologică, dozarea titrului de anticorp. Această dovadă a trecerii prin infecție trebuie suplimentată cu o serie de investigații paraclinice, pentru a putea confirma existența sindromului post-COVID 19.

- **Hemoleucograma completă** cu formula leucocitară poate identifica: leucopenie, limfopenia, anemie, trombocitoză, practic o lipsă de ameliorare imunologică și hematologică, după episodul acut. Valoarea permanent crescută a feritinei serice indică persistența inflamație sistemice și o stare protrombotică continuă [12].
- **Hiperglicemia** persistentă de cauză cunoscută, diabet zaharat dezechilibrat sau secundară prelungirii medicației cortizonice, necesită o atentă gestionare și corectarea factorilor care întrețin acest dezechilibru. Hiperglicemia de stres, poate fi o explicație a valorilor glicemice crescute, dar până la această concluzionare trebuie urmarite și documentate dezechilibrele metabolice pe termen lung, secundare infecției [13].
- La **reevaluările imagistice ulterioare** s-a constatat persistența infiltratelor subleurale bilateral de tip sticlă mată cu o distribuție în jumătatea inferioară a câmpilor pulmonare, consolidări dense liniare subleurale și peribronșice, diferite grade de bronșiectazii de tracțiune care pot reprezenta evoluția spre fibroză pulmonară [14].
- **Probele funcționale respiratorii** au evidențiat în cadrul unui sindrom post-COVID 19, disfuncție ventilatorie restrictivă cu o reducere moderată/severă a difuziunii prin membrana alveolo capilară, modificări care susțin cele descrise anterior, o posibilă evoluție spre fibroza pulmonară [14, 15].
- **Hipercoagulabilitatea persistentă și riscul de fenomene trombembotice**, reprezintă riscul cel mai mare al pacienților cu sindrom post COVID 19. Pacienții care acuză dispnee, indiferent de modificările pulmonare identificate clinic și paraclinic, necesită evaluarea funcției cardiace și testarea d-dimerilor [16].

Este important a se face diferența între simptomele datorate inflamației cronice persistene, în contextul altor patologii asociate și sechelele subacute restante post infecție. Spre exemplu, în cazul pacienților care au trecut printr-o formă ușoară de COVID 19, fatigabilitatea poate fi un simptom sechelar, dar evaluarea hemoleucogramei poate evidenția etiologii preexistente nediagnosticate anterior [17]. Având în vedere dificultatea de gestionare a pacienților care au trecut deja prin infecție dar au simptome persistente, s-au emis protocoale de tratament și urmărire a cazurilor.

Recomandări de tratament la pacienții cu sindrom post COVID 19. Strategiile abordate în tratamentul sechelelor post-COVID 19 variază mult, în funcție de simptomatologia și nevoile fiecărui pacient, în functie de patologiile preexistente,de statusul social și de educația medicală. Tratamentele farmacologice, rămân apanajul specialistului de organ și vizează ameliorarea simptomelor și prevenirea cronicizării.

Tratamentele non-farmacologice au aceleași obiective, dar au avantajul că pot fi aplicate o perioadă lungă de timp fără efectele secundare ale medicației [18].

Studiile ce au evaluat infectiile anterioare cu coronavirusuri, precum SARS CoV1 și MERS, au dovedit că unele simptome pot persista și până la un an. Tratamentele medicamentoase nu au adus beneficiile asteptate în ameliorarea simptomatologiei persistente motiv pentru care s-au căutat alternative adjuvante pentru gestionarea acestor situații. Programele de reabilitare bazate pe efort fizic, constant și continuu, au demonstrat o evoluția favorabilă a acestor pacienți [19].

Reabilitarea respiratorie post COVID 19

Definiție: Reabilitarea pulmonară (RP) reprezintă un *program multidisciplinar* de îngrijire a pacienților cu afectare respiratorie cronică care este aplicat individual și urmărește să optimizeze performanța

fizică și psiho-socială și să crească autonomia acestora. Reabilitarea pulmonară reprezintă o intervenție multidisciplinară și comprehensivă pentru pacienții cu boli respiratorii cronice, care sunt simptomatici și au scăzut randamentul activităților zilnice. Reabilitarea respiratorie reprezintă un tratament complex, individualizat și adaptat nevoilor și dorințelor fiecarui pacient.

Componentele unui program de reabilitare vor include: educația medicală, optimizarea tratamentului medical, consilierea psihologică, nutrițională, consiliere în abandonarea fumatului, modificări adaptative în locuință în vederea desfășurarii activităților zilnice curente, kinetoterapia, exercițiul fizic, fizioterapia, iar uneori poate implica schimbarea stilului de viață. Programele de reabilitare sunt concepute pentru a îmbunătății starea fizică și psihologică a persoanelor cu boli respiratorii cronice, tratează funcții perturbate și nu boli [20].

Obiectivele programului de reabilitare sunt complexe fiind pe termen scurt și pe termen lung

• Obiectivele pe termen scurt vor viza ameliorarea simptomelor pulmonare și reducerea anxietății [20]

• Obiectivele pe termen lung urmaresc păstrarea funcției pulmonare, ameliorarea capacității de efort și îmbunătățirea calității vieții [21].

Reabilitarea pulmonară *are ca scop reducere simptomatologiei, optimizarea statusului funcțional, creșterea mobilității și reducerea cheltuielilor* prin stabilizarea și reversibilitatea manifestărilor sistemice ale bolii.

Recomandările pentru prescrierea reabilitării pulmonare necesită o cunoaștere de bază a răspunsurilor fiziologice la exercițiu fizic, înțelegerea conceptelor și caracteristicilor efortului dozat și a implicațiilor acestora, individualizate pentru fiecare pacient în parte, în funcție de comorbidități, toleranța la efort anterioară, severitatea bolii.

Înainte de a iniția un program individualizat de reabilitare, este necesară o evaluarea a pacientului cu identificarea problemelor majore, stabilirea targheturilor posibile, identificarea și scăderea factorilor de risc, evaluarea simptomelor, a statusului funcțional și a toleranței la efort.

Rolul pneumologului în evaluarea pulmonară

• Evaluarea la începutul programului recuperator presupune evaluarea capacității funcționale cardiorespiratorii, a simptomelor și a toleranței generale la efort prin intermediul următoarele examinări [22, 23]:

a) Evaluarea generală: examen obiectiv, Saturația în oxigen și alura ventriculară (pulsoximetrie) Tensiunea arterială – la repaus

b) Evaluarea funcției pulmonare: Spirometrie și DLCO

c) Evaluarea capacității funcționale de efort: Test de mers de 6 minute cu monitorizarea distanței parcurse și a desaturărilor la efort

d) Evaluarea forței musculaturii respiratorii (MIP-presiune inspiratorie maximă și MEP – presiunea expiratorie maximă) [24]

e) Testare cardio pulmonară de efort

f) Evaluarea imagistică a diafragmului – pentru aprecierea participării diafragmului la respirație, fiind cel mai important mușchi respirator cel mai frecvent prin ecografie

g) Evaluarea dispneei: Scala Borg (6-20 scale) și Borg CR10 (1-10 scale, varianta revizuită) pentru măsurarea intensității dispneei asociată cu exercițiile fizice și oferă informații despre capacitatea de exercițiu limitată de dispnee [25]

h) Evaluarea calității vieții (chestionare specifice –SF36-36-Item Short Form Survey/ sondaj de formă scurtă cu 36 articole – utilizat pentru a indica starea de sănătate a anumitor populații, pentru a ajuta la planificarea serviciilor și pentru a măsura impactul intervențiilor clinice și sociale

i) Evaluarea comorbiditatilor și redirecționarea cazurilor spre specialiștii de organ

j) Evaluarea psihologică prin chestionare de anxietate/depresie

În funcție de aceste evaluări se stabilește un program de reabilitare individualizat adaptat fiecărui pacient vizând tipul de program (spital, ambulator, telereabilitare), componentele acestuia cu stabilirea de obiective clare, măsurabile [26].

Indicațiile programelor de reabilitare și stabilirea categoriilor de pacienți care pot să beneficieze de recuperare respiratorie [27, 28].

• Pacienții care după 4 săptămâni au simptomatologie respiratorie pesistentă (Sindrom COVID 19 persistent), pentru prevenirea sechelelor.

• Pacienții cu sindrom post-COVID 19, care prezintă simptome sau semne pulmonare caracteristice acestuia.

Contraindicațiile programelor de reabilitare [21, 25, 27, 28]

• Febră/subfebrilitatea

• Dispnee severă (la efort minim ex: vorbit)

• Saturația în O_2 sub 93% cu 5l O_2 (contra indicație relativă dacă pacientul efectuează programul în spital sub directa și stricta observație)

• Alura ventriculară peste 120 b/min în repaus

• Tensiune arterială necontrolată medicamentos, TA < 90/60 mmHg, sau TA > 140/90 mmHg

• Infiltrate pulmonare progresive (decelate imagistic, comparativ cu examinările anterioare)

Caracterele planului de recuperare vor viza:

– Componentele programului: tipul exercițiului fizic, kinetoterapia, posturi și poziții anti dispeizante.

– Frecvența programului

– Durata programului

– Intensitatea programului

– Asocierea sau continuarea cu componente moderne de reabilitare respiratorie (electrostimulare neuromusculară, medicină hiperbară) [27, 29].

Componentele programului

Tipuri de exerciții fizice:

• *Exercițiu fizic aerob*: este cel mai utilizat tip de exercițiu în programele intensive de reabilitare respiratorie, deoarece implică majoritatea grupelor musculare (mers pe jos, mers rapid, banda de alergat, bicicleta etc) crește circulația sanguină, cu îmbunătățirea oxigenării pulmonare. În sindromul post-COVID 19 recomandările sunt integrarea exercițiului aerob în programul complex, dar doar sub stricta observație, datorită suprasolicitării cardiace, dacă nu se dozează eficient.

Se începe de la intensitate scăzută cu creșterea treptată a intensității și duratei efortului, repetate de 3-5 ori pe săptămână, 20-30 min pentru fiecare ședință [23].

• *Exercitiu fizic tip antrenament de forță (anaerob)*: se recomandă antrenament progresiv, cu implicarea a 1-3 grupe musculare/unitate de timp, în special a musculaturii toracice. Intervalul de antrenament al fiecărui grup este de 2 minute, de 2-5 ori/săptămână [23]. La formele severe de COVID 19 sau cu internare prelungită, inițial sunt recomandate exercițiile tip „stretching".

• *Exercițiu fizic tip reeducarea echilibrului.* Pacienții cu dereglări de echilibru și coordonare necesită implicarea în activități care vizează restabilirea echilibrului, inclusiv cu utilizarea de dispozitive asistate (cârje, bastoane, cadru de mers). După reeducarea echilibrului static și dinamic (ex: obstacole) este foarte important ca pacienții să practice exercițiul aerob (piatra de temelie în reabilitarea cardio-pulmonară) [23, 30].

Kinetoterapie, reeducarea respiratorie și fizioterapie de tipul tehnici de drenaj bronșic

În funcție de simptomul respirator dominant se ajustează terapia de reabilitare pulmonară. *Rolul gimnasticii respiratorii* este de tonifiere a musculaturii respiratorii, de creștere a volumelor de aer mobilizate, de scădere a frecvenței respiratorii, de controlare și coordonare a respirației având ca și obiectiv principal ameliorarea simptomelor.

– *În cazul tusei persistente productive* combinarea terapiei medicamentoase cu tehnici de clearance bronșic (tapotaj, vibrovest) asociată cu adoptarea diferitelor posturi favorizante drenajului, sau apelarea la dispozitive de tip Flutter Valve, vor îmbunătății clearanceul ciliar, favorizând eliminarea secrețiilor din arborele bronșic și diminuand riscul de suprainfecție. Pacienții trebuie să învețe tehnici și posturi favorizante eliminarii secrețiilor, pe care să le aplice și singuri, în absenta kinetoterapeutului [31, 32].

– *În cazul dispneei*, exercițiile de respirație tip respirația diafragmatică și respirația cu buzele „pensate" au dovedit că reduc frecvența respiratorie și împiedică colabarea alveolară la sfârșitul expirului. Aceste tehnici o dată învățate se pot încerca și la efort. Exercițiile tip yoga, care combină tehnicile respiratorii cu diferite posturi s-au dovedit benefice în reabilitarea respiratorie post COVID 19 și mai ales cu impact asupra musculaturii inspiratorii. Pentru o mai bună cooperarea și corectitudine în efectuare se

poate apela la respirația stimulată cu ajutorul diferitelor dispozitive (cu rezistența în inspir de exemplu Incentive Spirometer).

– *Prone positioning (poziție antidispneizantă)* favorizează îmbunătățirea oxigenării și reducerea efortului respirator prin: combaterea efectelor stresului gravitațional, coborârea diafragmului, scăderea compresiei cordului și ameliorarea mișcării fluidelor corpului. Este o metodă recuperatorie foarte utilizată și în episodul acut al infecției cu virusul SARS-CoV2. S-a dovedit că utilizarea acestei metode la domiciliu, ca parte integrată sau prin suplimentarea programului de recuperare respiratorie în special la pacientul COVID 19 persistent, aduce beneficii respiratorii suplimentare. Se recomandă ca pacientul să adopte rotații periodice pe perioada cât se odihnește (fig. 43.1) [32].

Frecvența programului de recuperare ales. 3-5 ori pe săptămână, în funcție de posibilitățile pacientului (medical și sociale) și tipul programului ales (spital, ambulator, domiciliu) [23].

Durata programului de recuperare ales. La începutul programului, maxim 20 de minute o sesiune, indiferent unde se desfășoară [23].

Intensitatea programului de recuperare ales. Alegerea programului de recuperare ideal, care să cuprindă componentele descries trebuie precedat de dozarea intensității efortului pentru fiecare pacient.

Dozarea efortului se stabilește cel mai corect prin determinarea consumului maxim de oxigen (VO_2max) din timpul efortului, prin testul cardiopulmonar de efort.

VO_2max este cantitatea maximă de oxigen consumată de un subiect în timpul efortului. Este calculat prin testul cardiopulmonar de efort în momentul când VO_2max nu mai crește și atinge un platou, în ciuda continuării efortului. În absența testului cardio-pulmonar de efort sunt alte metode mai simple dar nespecifice, pentru determinarea acestuia și stabilirea corectă a intensității. De exemplu VO_2max poate fi aproximat în funcție de alura ventriculară (AV) astfel: AV (max) – AV (repaus) [47]. AV maximă se calculează cel mai simplu ca și 220 – vârsta. Se recomandă ca inițierea programelor respiratorii post COVID 19 să se facă cu un efort cu o intensitate de 50% din VO_2max [33], cu creșterea treptată a intensitatii până la 80-90 % din VO_2max [34].

În repaus, consumul de oxigen (VO_2) este echivalent cu 3,5 ml/min/kg (1 echivalent metabolic- 1 MET) [35]. La un anumit efort fizic, spre exemplu de 2 echivalenți metabolici 2METs, se utilizează un consum de oxigen de 7 ml/kgcorp/min și 2,4 kcal/min. Sunt tabele care încadrează activitățile fizice în corespondenți METs. Spre exemplu: urcatul lent al scărilor, corespunde la 4 METs, dar urcatul scărilor în

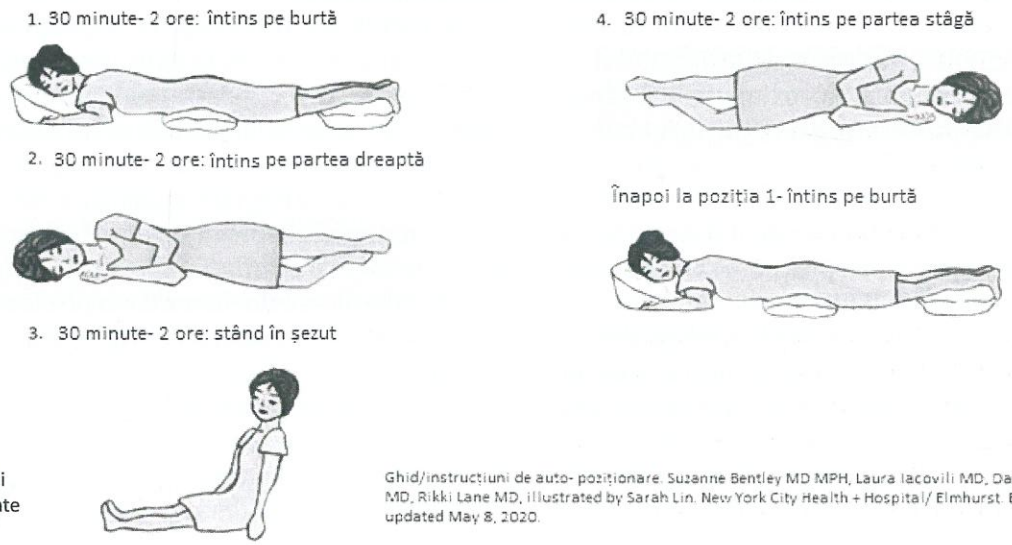


Fig.43.1. Poziții anti dispneizante

Ghid/instructiuni de auto- poziționare. Suzanne Bentley MD MPH, Laura Iacovili MD, David Cherkas MD, Rikki Lane MD, illustrated by Sarah Lin. New York City Health + Hospital/ Elmhurst. English, last updated May 8, 2020.

ritm alert ajunge la 6 METs. Aceste tabele sunt utile clinicianului pentru a stabilii consumul de oxigen și Kcal consumate de către pacient, în vederea dozării exercițiului fizic [36].

Protocoalele românești de medicină fizică și de reabilitare susțin că pentru rezultate notabile trebuie utilizat cel puțin un efort de categoria 4 METs, conform tabelelor orientative. Totuși exercițiul de intensitate scăzută (≤ 3 METs sau echivalent) trebuie luat în considerare, în special, pentru pacienții care necesită oxigenoterapie, obligatoriu cu monitorizarea simultană a parametrilor vitali (frecvența cardiacă, frecvența respiratorie, tensiunea arterială, pulsoximetrie) și întreruperea efortului atunci când aceștia sunt modificați semnificativ, sugerând apariția riscurilor [37].

După stabilirea tuturor caracterelor specifice unui program de recuperare respiratorie, un tratament specific individualizat poate arăta astfel, în funcție de severitatea infecției COVID.

***Exemplu de circuit de reabilitare respiratorie post COVID 19*, forma ușoară fără necesar de oxigenoterapie**: utilizarea timp de 5 minute a covorului rulant, mers în ritm propriu, urmată de exerciții de forță a membrelor superioare, timp de 5 minute, (ridicarea de greutăți ușoare, sau utilizarea benzilor elastice) urmat de exerciții de respirație cu și fără dispozitive (ex spirometru incentive), combinate cu tehnici de reeducare a tusei, la categoriile de pacienți tușitori (timp de 5 minute) și terminat cu exerciții de stretching sau de echilibru, tot cu o durată de aproximativ 5 minute. Durata totală a circuitului nu depășește inițial 20 minute. Aproximativ la 2 săptămâni se crește durata fiecărui exercițiu, în funcție de toleranța pacientului.

Pentru recuperarea mai rapidă a pacientului și ameliorarea simptomelor, programul descris poate fi combinat sau continuat cu proceduri moderne de reabilitare respiratorie.

Tehnici moderne de reabilitare respiratorie pot implica tehnici de electrostimulare musculară sau expunerea la oxigenoterapie hiperbară

• ***Electrostimularea musculară*** reprezintă aplicarea unui impuls electric minim asupra unui mușchi sau grupe musculare, determinând o contracție voluntară, într-un teritoriu unde aceasta este considerată deficitară. Prin aplicarea acestei metode se previne atrofia musculară, se îmbunatățeste circulația sanguină și se reduce edemul local [38]. Electrostimularea muschilor respiratori, aplicată pacienților pulmonari cronici care au participat la programe de recuperare respiratorie în perioada preCOVID 19, a dovedit o creștere mai rapidă a capacității de efort și o îmbunătățire a tonusului musculaturii scheletice. Totuși la momentul actual nu există un protocol de administrare și dozare a electrostimulării musculare respiratorii unanim acceptat [39]. Practic experiențele anterioare dovedesc doar că este o procedură care merită testată și la pacientul cu sindrom post COVID 19.

• ***Medicina hiperbară*** a fost utilizată în reducerea sechelelor sindromului post-COVID 19 pornind de la ipoteza că oxigenul hiperbar scade răspunsul inflamator pulmonar și îmbunătățeste oxigenarea pulmonară. Practic în camera hiperbară pacienții respiră oxigen cu o concentrație de 100% într-o cameră presurizată cu 2-3 bari, echivalent la 20 m sub nivelul mării. Rezultate expunerii la Oxigen hiperbar sunt creșterea difuziunii oxigenului prin membrana alveolo-capilară, mai mult oxigen dizolvat în sânge și o creștere a difuziunii O_2 la distanță (spre exemplu în zonele cu hipoperfuzie) [40, 41]. La momentul actual este un subiect în dezvoltare și este efectuat doar de medici cu experiență și competențe în medicina hiperbară.

Criteriile de întrerupere a programului de recuperare respiratorie sunt următoarele:

Scăderea cu 4% a SaO_2 comparativ cu SaO_2 de bază, de la începutul începerii programului

• Frecvența respiratorie ≥ 30 respirații/min

• Tensiunea arterială sistolică < 90 mmHg or > 180 mmHg; Tensiunea arterială diastolică < 65 mmHg ori > 110 mmHg

• Palpitații, sau documentarea pe electrocardiogramă a diferitelor tulburări de ritm (nedocumentate anterior)

• Anxietate extremă [28].

Oricare din cele 5 criterii apar, se întrerupe programul recuperator din ziua respectivă, se reia la 24 h și dacă 1 sau mai multe criterii de întrerupere

reapar, se reevaluează pneumologic și din punct de vedere al comorbidităților și se reajustează programul.

Durata totală a unui program de recuperare respiratorie. Nu există un consens general acceptat, dar s-a concluzionat că un program activ de minim 21 de zile, poate atinge obiectivele programului de recuperare respiratorie, urmat de un program intermitent (ambulator sau la domiciliu) [42].

Medicul care stabilește programul de recuperare, trebuie să cuprindă toate exercițiile sub forma unui circuit, bazat pe timp, repetabil, constant și individualizat (în funcție de simptomul dominant și comorbidități). Intensitatea exercițiilor trebuie crescută treptat în raport cu evoluția simptomelor și stării generale.

Sunt necesare monitorizări zilnice atât la momentul inițierii programului, cât și în timpul și la sfârșitul fiecărui ciclu de exerciții: SaO_2, AVși TA, cu ajustarea indicațiilor programului recuperator.

Reevaluarea pneumologică a sindromului post COVID 19

Reevaluarea completă a pacienților trebuie să se facă la 3 luni, în serviciul de specialitate, cu reluarea tuturor examinărilor clinice și paraclinice (imagistică, explorări funcționale, reevaluarea musculaturii respiratorii, chestionare de dispnee, de calitatea vieții și de anxietate) [43].

În funcție de aceste evaluări, pacienții pot continua programul de reabilitare respiratorie la domiciliu, sub o monitorizare prestabilită și un program adecvat și în funcție severitate, comorbidități, toleranța la efort, motivația și posibilitățile pacienților.

Reabilitarea respiratorie la domiciliu post COVID 19

Trebuie să fie vazută ca o metodă alternativă în cazul în care pacientul nu poate aplica la un program supravegheat, sau ca și o metodă de continuare a terapiei active. Ea trebuie să cuprindă: exerciții de respiratie, stretching, exerciții de echilibru și ulterior exercițiu fizic aerob în aer liber [44]. Acesta este un program standard, fără a fi centrat pe sindromul dominant.

Trebuie ținut cont că reabilitarea respiratorie aparține unei echipe multidisciplinare si trebuie combinată cu: consiliere nutrițională, terapie ocupațională, suport psihosocial și mai ales consiliere în abandonarea fumatului, pentru obținerea celor mai bune rezultate posibile.

Beneficiile exercițiului fizic asupra sindromului post-COVID 19. Considerații teoretice

Dacă pentru infecția acută s-au făcut protocoale complexe de tratament, pentru sindromul post-COVID 19, indicațiile sunt ambigue și în plină dezvoltare, iar un rol esențial revine recuperării respiratorii. Există dovezi suficiente că exercițiile fizice produc beneficii pentru sănătate pe termen scurt, mediu și lung, care previn, întârzie, atenuează un număr mare de boli metabolice, pulmonare, cardiovasculare, neurocognitive, inflamatorii, reumatice și musculoscheletice [44].

a) ***Beneficiul efortului fizic asupra sistemului imun***

Prin efectuarea regulată a unui efort fizic moderat se induce eliberarea de citokine antiinflamatorii de la nivelul mușchilor (IL-6, IL-7, IL-10, IL-15), cu inhibarea citokinelor pro-inflamatorii (IL-1, IL 2, IL-18, TNF-α). Activitatea fizică de intensitate moderată este responsabilă pentru creșterea activității macrofagelor, concomitent cu creșterea circulației celulelor imune, a imunoglobulinelor și citokinelor antiinflamatorii, reducând astfel sarcina agentului patogen asupra unor organe precum plămânul și riscul de leziuni pulmonare datorate afluxului de celule inflamatorii, specific infecției cu virusul SARS-CoV2 [45].

b) ***Beneficiul efortului fizic asupra sindromului dureros***

Efortul fizic constant aduce îmbunătățiri atât morfologice (creșterea numărului de sarcomeri, creșterea sintezei ansamblurilor contractile de actină și miozină), cât și neuronale (îmbunătățirea sistemului neurologic și coordonarea intermusculară) și reglarea metabolismului întregului corp.

Este astfel recomandat ca strategie non-farmacologică pentru tratarea bolilor reumatice și musculo-scheletice, caracterizate prin durere cronică, slăbiciune musculară, limitări fizice, oboseală și toleranță scăzută la efort, simptomatologie regăsită și la sindromul post COVID 19. S-a demonstrat că

exercițiile fizice efectuate în scop profilactic, conferă protecție și întârziere în apariția bolilor osteo-articulare la vârstnici, motiv pentru care ele trebuie prescrise vârstnicului indiferent de forma de boală, pentru a prevenii sedentarismul acestora și apariția altor complicații, sau prelungirea simptomatologiei [46, 47].

c) ***Beneficiul efortului fizic asupra complicațiilor pulmonare***

Disfuncția musculară ca o consecință a bolilor pulmonare cronice (atrofie musculară, capacitate oxidativă redusă și o proporție scăzută de fibremusculare de tip I) poate fi atenuată și chiar inversată cu intervenții de antrenament de forță și rezistență [48].

Antrenamenul de forță implică efectuarea de exerciții fizice concepute pentru a îmbunătăți forța, folosind de obicei tehnica creșterii progresive a forței musculare printr-o varietate de exerciții și tipuri de echipamente, în funcție de grupele musculare vizate.

Antrenamentul concomitent de tip rezistență utilizează capacitatea mușchiului de a se activa repetat pe o perioadă de timp, la o performanță sub-maximală, reprezintă tratamentul preferabil pentru bolile pulmonare, cu scopul de a îmbunătăți: absorbția maximă a oxigenului de la nivel pulmonar, creșterea forței musculaturii respiratorii, îmbunatățirea capacității funcționale și calității vieții [49, 50]. Recent s-a descris că prescrierea unui program de reabilitare pulmonară după spitalizare, a păstrat și a prevenit deterioarea volumelor pulmonare, a ameliorat calitatea vieții, mobilitatea și funcția psihologică la adulții vârstnici cu COVID 19 [51].

d) ***Beneficiul efortului fizic asupra cordului***

Exercițiile fizice, în special cele de tip aerob îmbunătățesc funcția mitocondrială cu remodelarea vasculară și păstrarea integrității funcționale cu reducerea riscului de microembolii [50]. Cu toate acestea la pacienții cu afecțiuni cardio-vasculare, prescrierea exercițiului fizic se face după evaluarea atentă a riscului de deces, de orice cauză cardiacă acută, cum ar fi infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral sau trombembolism. Această cuantificare este acceptată la nivel internațional de către societățile de cardiologie sub denumirea de SCORE, practic o cuantificare a factorilor de risc cardio-vasculari (vârstă, sex, status de fumător, tensiunea arterial sistemică și colesterolul total) într-un scor, cu scopul aprecierii riscului de mortalitate în următorii 10 ani [52, 53].

S-au facut corelații cu tipul de exercițiu recomandat pentru pacienții cu risc crescut de mortalitate cardiac și s-a dovedit că mersul într-un ritm moderat/alert 30 minute zilnic, îmbunătățește funcția cardiacă, cu reducerea tensiunii arteriale sistolice, cu scădere în greutate și implicit îmbunătățirea SCORE și posibilitatea de participare la programe cu intensitate mai mare [54].

e) ***Beneficiul efortului fizic asupra calității vieții***

Numeroase studii au dovedit îmbunătățirea statusului cognitiv la vârstnici, prin aderarea la programe de recuperare fizică. S-a constatat că un program progresiv de echilibru a îmbunătățit viteza mersului și rezistența membrelor inferioare, a redus statusul depresiv și a îmbunătățit calitatea vieții [55, 56].

Pornind de la toate datele din literatură și având în vedere afectarea multi sistemică a sindromul post COVID 19, s-au stabilit indicații și recomandări în ceea ce priveste inițierea programelor de recuperare, individualizată și standardizată pe simptomul dominant.

Majoritatea pacienților acuză simptomatologie respiratorie restantă și persistentă la depărtare de momentul acut, motiv pentru care reabilitarea respiratorie a devenit schema de tratatament integrat.

Concluzie

Infecția COVID 19 a schimbat mentalitatea sistemului medical și a focusat atenția cercetatorilor și a clinicienilor într-o singură direcție, spre tratarea pacienților infectați cu noul coronavirus. Combinarea terapiei farmacologice cu mijloace non-farmacologice, cum este reabilitarea respiratorie a îmbunătățit managementul și calitatea vieții acestor pacienți.

BIBLIOGRAFIE

1. Pascarella G, Strumia A, Piliego C, Bruno F, DelBuono R, Costa F, et al. CoVID-19 diagnosisand management: a comprehensive review. J Intern Med. 2020;288(2):192-206.Available from: doi: 10.1111/joim.13091

2. Liu J, Zheng X, Tong Q, Li W, Wang B, Sutter K, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human

pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. J Med Virol. 2020;92(5):491-4. Availablefrom: doi: 10.1002/jmv.25709

3. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. Viruses. 2020;12(2):135.Available from: doi: 10.3390/v12020135

4. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579(7798):270-3. Available from: doi: 10.1038/s41586-020-2012-7

5. Dos Santos WG. Natural history of CoVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. BiomedPharmacother. 2020;129(110493):110493. Available from: doi:10.1016/j.biopha.2020.110493

6. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-month follow-up chest CT findings after severe CoVID-19 pneumonia. Radiology. 2021;299(1):E177-86. Available from: https://doi.org/10.1148/radiol.2021203153

7. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute CoVID-19 syndrome. Nat Med. 2021;27(4):601-15. Available from: doi: 10.1038/s41591-021-01283-z

8. Why strange and debilitating corona virus symptoms can last for months. New scientist (1971) [Internet]. 2020 Jun 24 [cited 2021 Jun 15]; Available from: https://www.newscientist.com/article/mg24632881-400-why-strange-and-debilitating-coronavirus-symptoms-can-last-for-months/

9. Shah W, Heightman M, O'Brien S. UK guidelines for managinglong-termeffects of CoVID-19. Lancet. 2021;397(10286):1706. Available from:doi: 10.1016/S0140-6736(21)00847-3

10. Malik J, Zaidi SMJ, Iqbal R, Khan K, Ali M, Rana AS, et al. Post-acute CoVID-19 syndrome and its prolonged effects: An updatedsystematicreview [Internet]. 2021. Available from: http://dx.doi.org/10.1101/2021.05.09.21256911

11. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, Gomersall CD, Li TS, Antonio G, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. Thorax. 2005;60(5):401-9. Availablefrom: doi: 10.1136/thx.2004.030205

12. Scordo KA, Richmond MM, Munro N. Post-CoVID-19 syndrome: Theoretical basis, identification, and management. AACN Adv Crit Care. 2021;32(2):188-94. Available from: https://doi.org/10.4037/aacnacc2021492

13. Goyal A, Gupta S, Gupta Y, Tandon N. Proposed guidelines for screening of hyperglycemia in patients hospitalized with CoVID-19 in low resource settings. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(5):753-6. Available from: https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.039

14. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, et al. Persistent post-CoVID-19 interstitial lung disease. An observational study of corticosteroid treatment. Ann Am Thorac Soc. 2021;18(5):799-806. Available from: https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC

15. Froidure A, Mahsouli A, Liistro G, De Greef J, Belkhir L, Gérard L, et al. Integrative respiratory follow-up of severe CoVID-19 reveals common functional and lung imaging sequelae. Respir Med. 2021;181(106383):106383. Available from: https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106383

16. Gemelli Against CoVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-CoVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. Aging Clin Exp Res. 2020;32(8):1613-20. Available from: 10.1007/s40520-020-01616-x

17. Garg P, Arora U, Kumar A, Wig N. The "post-CoVID" syndrome: How deep is the damage? J Med Virol. 2021;93(2):673-4. Available from: doi: 10.1002/jmv.26465

18. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, et al. A review of persistent post-CoVID syndrome (PPCS). Clin Rev Allergy Immunol [Internet]. 2021; Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3

19. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hallconsensusstatement for post-CoVID-19 rehabilitation. Br J Sports Med. 2020;54(16):949-59. Available from: http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2020-102596

20. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American thoracicsociety/European respiratory society statement: Keyconcepts and advances in pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(8):e13-64. Available from: doi: 10.1164/rccm.201309-1634ST

21. Wang TJ, Chau B, Lui M, Lam G-T, Lin N, Humbert S. Physical medicine and rehabilitation and pulmonary rehabilitation for CoVID-19. Am J Phys Med Rehabil. 2020;99(9):769-74. Available from: doi: 10.1097/PHM.0000000000001505

22. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova. Reabilitarea Medicală a pacienților cu infecția CoVID-19- Ghid național. Chisinau. 2020

23. Zhao H-M, Xie Y-X, Wang C, Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Respiratory RehabilitationCommittee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine; CardiopulmonaryRehabilitation Group of Chinese Society of Physical Medicine and Rehabilitation. Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with coronavirus disease 2019. Chin Med J (Engl). 2020;133(13):1595-602. Available from: doi: 10.1097/CM9.0000000000000848

24. Battaglia E, Fulgenzi A, Ferrero ME. Rationale of the combine duse of inspiratory and expiratory devices in improving maximal inspiratory pressure and maximal expiratory pressure of patients with chronic obstructive pulmonary disease. ArchPhys Med Rehabil. 2009;90(6):913-8. Available from: doi: 10.1016/j.apmr.2008.12.019

25. Hareendran A, Leidy NK, Monz BU, Winnette R, Becker K, Mahler DA. Proposing a standardized method for evaluating patient report of the intensity of dyspnea during exercise testing in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:345-55. Available from: doi: 10.2147/COPD.S29571

26. Polastri M, Nava S, Clini E, Vitacca M, Gosselink R. CoVID-19 and pulmonary rehabilitation: preparing for phasethree. Eur Respir J. 2020;55(6):2001822. Available from: doi: 10.1183/13993003.01822-2020

27. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-CoVID-19 rehabilitation. Br J Sports Med. 2020;54(16):949–59. Available from: http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2020-102596

28. Zhu Y, Wang Z, Zhou Y, Onoda K, Maruyama H, Hu C, et al. Summary of respiratory rehabilitation and physical therapy guidelines for patientswith CoVID-19 based on recommendations of World Confederation for PhysicalTherapyand National Association of Physical

29. Demeco A, Marotta N, Barletta M, Pino I, Marinaro C, Petraroli A, et al. Rehabilitation of patients post-CoVID-19 infection: a literaturereview. J Int Med Res. 2020;48(8):300060520948382. Available from: doi: 10.1177/0300060520948382

30. Mayer AF, Karloh M, dos Santos K, de Araujo CLP, Gulart AA. Effects of acute use of pursed-lipsbreathingduringexercise in patientswith COPD: a systematicreviewand meta-analysis. Physiotherapy. 2018;104(1):9-17. Available from: doi: 10.1016/j.physio.2017.08.007

31. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirusdisease 2019 (CoVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res. 2020;7(1):11. Available from: doi: 10.1186/s40779-020-00240-0

32. Ahmed I. CoVID-19 – does exercise prescription and maximal oxygen uptake (VO2 max) have a role in risk-stratifying patients? Clin Med. 2020;20(3):282-4. Available from: doi: 10.7861/clinmed.2020-0111

33. Uth N, Sørensen H, Overgaard K, Pedersen PK. Estimation of VO2 max from the ratio between Hrmax and Hrrest–the heart rate ratio method. Eur J ApplPhysiol. 2004;91(1):111-5. Available from: doi: 10.1007/s00421-003-0988-y

34. Teodoru M, Teodoru A, Manițiu I. TESTUL DE EFORT CARDIOPULMONAR - COMPLEXITATE ȘI PERFORMANȚĂ [Internet]. Amtsibiu.ro. 2013 [cited 2021 Jul 9]. Available from: http://www.amtsibiu.ro/Arhiva/2013/Nr2-ro/Teodoru-ro.pdf

35. Jetté M, Sidney K, Blümchen G. Metabolic equivalents (METS) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. Clin Cardiol. 1990;13(8):555-65. Available from: doi: 10.1002/clc.4960120809

36. Prof. Dr. Mihai BERTEANU, Conf. Dr. Delia CINTEZĂ, Conf. Dr. Adrian BIGHE. Recomandarilespecialitatii de medicina fizica si de reabilitare pentru reabilitarea medicala a pacientului post-CoVID-19. Aprilie 2021. Available from: https://www.srrm.ro/upload/2021/recomandari%20MFR%20post-CoVid.pdf

37. Burgess LC, Venugopalan L, Badger J, Street T, Alon G, Jarvis JC, et al. Effect of neuromuscular electrical stimulation on the reCoVery of people with CoVID-19 admitted to the intensive care unit: A narrative review. J Rehabil Med. 2021;53(3):jrm00164. Available from: DOI: 10.2340/16501977-2805

38. Gong H, Jiang Q, Shen D, Gao J. Neuromuscular electrical stimulation improves exercise capacity in adult patients with chronic lung disease: a meta-analysis of English studies. J Thorac Dis. 2018;10(12):6722-32. Available from: doi: 10.21037/jtd.2018.11.133

39. Paganini M, Bosco G, Perozzo FAG, Kohlscheen E, Sonda R, Bassetto F, et al. The role of hyperbaric oxygen treatment for CoVID-19: A review. AdvExp Med Biol. 2021;1289:27-35. Available from: doi: 10.1007/5584_2020_568

40. Criado PR, Miot HA, Pincelli TPH, Fabro AT. From dermatological conditions to CoVID-19: Reasoning for anticoagulation, suppression of inflammation, and hyperbaric oxygen therapy. Dermatol Ther. 2021;34(1):e14565. Available from: https://doi.org/10.1111/dth.14565

41. Rutsch M, Frommhold J, Buhr-Schinner H, Djeiranachvili L, Gross T, Schüller PO, et al. Study protocol medical rehabilitationafter CoVID-19 disease: an observational study with a comparison group with obstructive airway disease / Re_Co. BMC Health Serv Res. 2021;21(1):373. Available from: https://doi.org/10.1186/s12913-021-06378-4

42. George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrest I, et al. Respiratory follow-up of patients with CoVID-19 pneumonia. Thorax. 2020;75(11):1009-16. Available from: http://dx.doi.org/10.1136/ thoraxjnl-2020-215314

43. Chen P, Mao L, Nassis GP, Harmer P, Ainsworth BE, Li F. Coronavirus-disease (CoVID-19): The need to maintain regular physical activity while taking precautions. J Sport HealthSci. 2020;9(2):103-4. Available from: doi: 10.1016/j.jshs.2020.02.001

44. Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Franco-López F, Sánchez-AlcarazMartínez BJ, et al. Post-CoVID-19 syndromeandthepotentialbenefits of exercise. Int J EnvironRes Public Health. 2021;18(10):5329. Available from: https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010

45. da Silveira MP, da Silva Fagundes KK, Bizuti MR, Starck É, Rossi RC, de Resende E Silva DT. Physical exercise as a tool to help the immune system against CoVID-19: an integrative review of thecurrentliterature. Clin Exp Med. 2021;21(1):15-28. Available from: doi: 10.1007/s10238-020-00650-3

46. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratoryrehabilitation in elderlypatientswith CoVID-19: A randomizedcontrolledstudy. Complement Ther Clin Pract. 2020;39(101166):101166. Available from: doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101166

47. Vieira AF, Umpierre D, Teodoro JL, Lisboa SC, Baroni BM, Izquierdo M, et al. Effects of resistance training performed to failure or not to failure on muscle strength, hypertrophy, andpower output: A systematicreviewwith meta-analysis. J StrengthCondRes. 2021;35(4):1165-75. Available from: doi: 10.1519/JSC.0000000000003936

48. Barreiro E, Jaitovich A. Muscle atrophy in chronic obstructive pulmonary disease: molecular basis and potential therapeutic targets. J Thorac Dis. 2018;10(Suppl 12):S1415-24

49. Alcazar J, Losa-Reyna J, Rodriguez-Lopez C, Navarro-Cruz R, Alfaro-Acha A, Ara I, et al. Effects of concurrent exercise training on muscle dysfunction and systemic oxidative stress in older peoplewith COPD. Scand J Med SciSports. 2019;29(10):1591-603. Availablefrom: doi: 10.1111/sms.13494

50. Guadalupe-Grau A, Aznar-Laín S, Mañas A, Castellanos J, Alcázar J, Ara I, et al. Short- andlong-termeffects of concurrentstrengthand HIIT training in octogenarianswith COPD. J AgingPhys Act. 2017;25(1):105-15. Available from: doi: 10.1123/japa.2015-0307

51. Pinckard K, Baskin KK, Stanford KI. Effects of exercise to improve cardiovascular health. Front Cardiovasc Med. 2019;6:69. Available from: doi: 10.3389/fcvm.2019.00069

52. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sportscardiologyandexercise in patientswith cardiovascular disease. EurHeart J. 2021;42(1):17-96. Available from: doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605

53. Tomasik T, Krzysztoń J, Dubas-Jakóbczyk K, Kijowska V, Windak A. The systematic coronary risk evaluation (SCORE) for the prevention of cardiovascular diseases. Does evidence exist for its effectiveness? A systematic review. Acta Cardiol. 2017;72(4):370-9. Available from: doi: 10.1080/00015385.2017.1335052

54. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. JAMA. 2002;288(16):1994-2000. Available from: doi:10.1001/jama.288.16.1994

55. Dunsky A. The effect of balanceandcoordinationexercises on quality of life in olderadults: A mini-review. Front AgingNeurosci. 2019;11:318. Available from: doi: 10.3389/fnagi.2019.00318

56. Jia RX, Liang J-H, Xu Y, Wang Y-Q. Effects of physicalactivityandexercise on the cognitive function of patientswith Alzheimer disease: a meta-analysis. BMC Geriatr. 2019;19(1):181.Availablefrom: doi: 10.1186/s12877-019-1175-2

44

ÎNGRIJIRILE PALIATIVE LA PACIENȚII CU BOLI RESPIRATORII

Ruxandra-Mioara Râjnoveanu

Introducere. Definiție. Puncte cheie

• Pornind de la definiția din anul 2002 a Organizației Mondiale a Sănătății, îngrijirea paliativă (IP) este o abordare care are drept **scop ameliorarea calității vieții pacienților și familiilor acestora**, pentru a face față problemelor cauzate de boli cronice progresive sau boli amenințătoare de viață. Îngrijirea este centrată pe prevenirea și înlăturarea suferinței, prin identificarea precoce, evaluarea și tratarea impecabilă a durerii și a altor probleme fizice, psiho-sociale și de ordin spiritual [1, 2].

• În ceea ce privește bolile respiratorii, îngrijirile paliative sunt destinate atât pacienților cu cancer bronho-pulmonar, cât și celor cu afecțiuni respiratorii non-maligne care ajung să sufere de aceleași nevoi de-a lungul traiectoriei bolii. În această categorie sunt incluse: bronhopneumopatia cronică obstructivă, fibroza chistică, afecțiunile pulmonare interstițiale și hipertensiunea pulmonară [3].

• Întrucât privește persoana ca întreg, **IP implică o abordare holistică** care vizează 4 elemente: **fizic, psihic, social și spiritual**. Un obiectiv central îl reprezintă managementul simptomelor, comunicarea bună între pacienți/familia lui și furnizorii de servicii medicale, și menținerea calității vieții [4].

• **Comunicarea cu bolnavul și familia acestuia** este un proces extrem de important, care se desfășoară atât pe plan verbal cât și non-verbal și care este continuu, fără să se limiteze la o singură ședință. *Comunicarea trebuie să fie* ***empatică***, când se percepe ceea ce simte persoana legat de ceea ce comunică. Totodată, medicul e bine să aibe capacitatea de ***„ascultare activă"***, adică să asculte și să extragă informațiile relevante pe măsură ce pacientul le expune (inclusiv idei, opinii, sentimente), demonstrând că acestea au fost înțelese [2].

• Îngrijirea paliativă trebuie oferită cât mai **precoce în traiectoria bolii**, în paralel cu tratamentele curative și/sau modificatoare de boală, aspect subliniat de ghidurile și forurile internaționale de boli respiratorii [5, 6]. IP se adresează tuturor stadiilor bolii, nu doar stadiului terminal [7]. Concepția greșită prin care îngrijirea paliativă este sinonimă cu *hospice*-ul a condus, din păcate, la întârzierea accesului la servicii și la subutilizarea experienței de îngrijiri paliative [8, 9].

• Îngrijirile paliative implică o **echipă multidisciplinară** de specialişti competenţi în acest domeniu [3].

Tipuri de servicii de Îngrijire Paliativă [2]:

• Îngrijire paliativă la domiciliu
• Ambulatoriul de IP
• Centrul de zi
• Echipa de IP din spital
• Unitatea cu paturi.

Traiectoria bolii şi momentul iniţierii IP

• Traiectoria bolilor cronice respiratorii este variabilă şi frecvent imprevizibilă. Declinul gradual al unor boli precum BPOC şi fibroza pulmonară idiopatică, poate fi punctat de apariţia exacerbărilor, unele cu risc ameninţător de viaţă sau de deteriorarea comorbidităţilor, consecinţa fiind schimbarea bruscă a traiectoriei afecţiunilor respiratorii. În cazul hipertensiunii pulmonare sau al pacienţilor transplantaţi pulmonar, traiectoria bolii poate fi influenţată şi de răspunsul la tratamentul medical sau intervenţia chirurgicală sau în funcţie de cauzele iniţiale care au determinat aceste boli [7].

• Din acest motiv, atât prognosticul cât şi momentul optim al introducerii îngrijilor paliatiative pot fi difícil de estimat pentru clinicieni, pacienţi sau familiile lor [4]. În acest context, se recomandă includerea cât mai precoce, încă de la momentul diagnosticului îngrijirilor paliative, individualizate în funcţie de fiecare pacient [6, 10]. Cu toate că există numeroase variabile şi scoruri uni- şi multidimensionale propuse pentru iniţierea IP, decizia de introducere ar trebui să se bazeze primordial pe severitatea şi refractaritarea simptomelor şi pe nevoile şi preferinţele pacienţilor şi ale familiilor/îngrijitorilor lor [4].

• *Planificarea în avans a IP (Advance Care Planning – ACP)* permite definirea şi discutarea obiectivelor de tratament şi îngrijire ale pacienţilor, cu revizuirea lor permanentă, cât şi o mai bună înţelegere a dorinţelor exprimate de bolnavi raportat la medici şi îngrijitori. Este centrată pe managementul bolii progresive şi a deteriorării clinice [3].

• *Starea terminală* – poate fi considerată perioada de declin ireversibil a statusului funcţional înainte de moarte [2]. Se adresează în principal insuficienţei respiratorii cronice şi morţii iminente, cu toate aspectele multidimensionale pe care le implică [3]. Scopul este de a asigura confort şi demnitate pacientului şi suport familiei [2]. Cu ocazia asistării bolnavului şi familiei, trebuie să existe preocupări şi plan de suport inclusiv pentru perioada de *doliu* [11].

Evaluarea generală a bolnavului în IP

În îngrijirile paliative *obiectivul principal este asigurarea calităţii vieţii pacientului.* Pentru a atinge acest deziderat, este necesară *evaluarea completă, holistică şi sistematică a tuturor surselor de suferinţă* (**conceptul de „suferinţă totală"**) [2, 11, 12]:

1. *aspectele fizice*
– evaluarea şi controlul simptomelor
– asigurarea mobilităţii
– menţinerea capacităţii de nutriţie şi autodeservire

2. *prezenţa unei urgenţe* (sindrom de vena cavă superioară; hipercalcemie; hemoragii; sindrom de compresie medulară, simptome necontrolate)

3. *aspecte psiho-emoţionale şi spirituale*:
– gradul de înţelegere a bolii
– simptome psihologice/psihiatrice
– criza existenţială/spirituală
– linişte interioară; sens
– apartenenţa la religie, biserică, cult
– însemnătatea sistemului de valori şi a credinţei

4. *apecte sociale*
– suport familial, relaţii şi rol în familie şi societate
– resurse materiale.

5. *stadiul actual al bolii şi riscul/beneficiul terapiei oncologice*:
– istoria evoluţiei tumorale
– răspunsul la tratamentele oncologice anterioare şi semnificaţia acestor terapii pentru bolnav şi familia lui
– evaluarea statusului de performanţă (*ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group*)
– comorbidităţi
– afectarea unor organe vitale

6. *prognosticul*:
– ani – curbe de supravieţuire
– luni
– săptămâni/luni
– zile

7. *așteptările și obiectivele* bolnavului, respectiv ale familiei sale [11].

Este important să se localizeze și raporteze cât mai precis natura suferinței, folosind un limbaj clar care include și descrierea pacientului [12].

Evaluarea și controlul simptomelor

În IP **principalele simptome** care necesită să fie identificate și evaluate sunt [2, 11]:

- durerea
- dispneea
- oboseala/fatigabilitatea
- greața, vărsăturile
- constipația, diareea
- insomnia; tulburări ale somnului
- inapetența, anorexia, cașexia
- anxietatea
- depresia
- confuzia, delirul
- convulsiile
- cavitatea bucală
- escarele.

Fiecare simptom identificat trebuie să fie investigat din mai multe perspective. Formula mnemotehnică pentru evaluarea simptomelor în IP este O, P, Q, R, S, T, U, V, corespunzător caracteristicilor evaluate (tabel 44.1.)

Ori de câte ori este posibil, este necesară determinarea cauzelor simptomelor, lucru care are implicații inclusiv asupra managementului bolii. Astfel, dispneea din cancer poate să fie determinată de o cauză reversibilă nelegată de cancer (infecție respiratorie, afecțiuni respiratorii sau cardiace asociate, embolie pulmonară, pneumotorax, factori psihologici, acidoza metabolică, uremie), poate fi determinată în mod direct de cancer (limgangită carcinomatoasă, sdr. de venă cavă superioară, pleurezie neoplazică, obstrucție bronșică) sau poate fi secundară tratamentului oncologic (chirurgie, chimio-radioterapie) sau medicamentos [13].

Scale de evaluarea a simptomelor

– Simptomele se pot măsura utilizând ***scale unidimensionale***, care măsoară intensitatea, „cantitatea", precum scala analog vizuală (VAS) de la 0 (fără simptomul respectiv) până la 10 (intensitatea cea mai mare pe care și-o poate imagina) (fig. 44.1a) sau scala verbală sau scala numerică (fig. 44.1b) [14, 15]. În cazul durerii, cea mai frecvent folosită este Scala analog vizuală de analgezie OMS publicată în 1980 și care pemite clasificarea durerii în ușoară (VAS < 4), durere moderată (VAS 4-6) și durere severă (VAS ≥ 7).

– În ceea ce privește durerea, dar poate fi aplicat și pentru alte simptome, evaluarea trebuie să includă dimensiunea senzorială (natura durerii, localizare și iradiere, intensitate, factori precipitanți, factori agravanți, factori care ușurează), dimensiunea afectivă (răspunsul emoțional la durere, teamă, anxietate,

Tabel 44.1. Evaluarea simptomelor în IP [după 13 adaptat]

O	**O**nset (Debut)	Când a apărut? Cât timp durează? Cât de dese sunt episoadele?
P	**P**rovoking/ Palliating (Factori provocatori/ factori care ameliorează)	Ce determină simptomul? Ce agravează simptomul? Ce ameliorează simptomul?
Q	**Q**uality (Calitatea)	Cum vă simțiți? Puteți descrie?
R	**R**egion/ Radiation (Localizare/Iradiere)	Unde este localizat simptomul? Unde iradiază?
S	**S**everity/ Other Symptoms (Severitate/alte simptome)	Care este intensitatea acestui simptom? (scala numerică/ verbal descriptivă). Acum? În medie? În cel mai bun/ rău moment? Există și alte simptomec care se asociază?
T	**T**reatment (Tratament)	Ce tratament/medicamente folosiți? Cât de eficiente sunt? Ce ați folosit în trecut? Există efecte secundare?
U	**U**nderstanding/ Impact on you (Înțelegere/ Impactul)	Ce credeți că determină acest simptom? Cum vă afectează viața de zi cu zi?
V	**V**alues (Valori)	Care este obiectivul dumneavostră legat de acest simptom? Care este intensitatea accceptabilă pt dumnevoastră (0-10)?

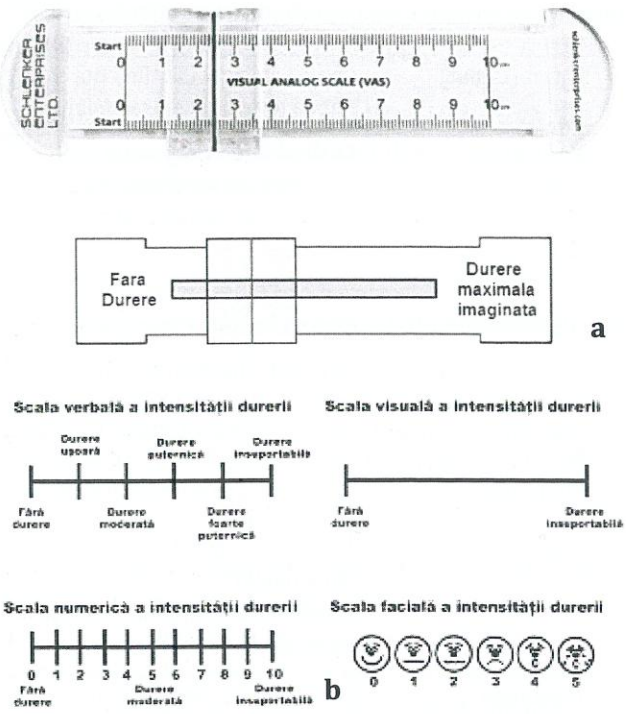


Fig.44.1. Scale unidimensionale (a, b)
a) Scala analog vizuală (VAS), ***b)*** scala numerică [15]

depresie) şi impactul durerii (asupra somnului, asupra psihicului, pe plan social, de relaţionare, participare la activităţi). În acest caz, se pot folosi scale fie ***scale multidimensionale***, care măsoară şi „calitatea" simptomelor, precum *Inventarul scurt al durerii (Brief Pain Inventory)*[2, 11].

Managementul simptomelor în IP - aspecte generale

- *Opioidele* pot fi utile în managementul dispneei şi al durerii. În funcţie de cele 3 tipuri de durere (uşoară, moderată şi severă) scara de analgezie OMS clasifică medicaţia antialgică pe trei trepte:

• Treapta I - antialgicele ne-opioide (antiinflamatoarele nesteroidiene şi paracetamolul, aspirină)
± co-analgezice

• Treapta II - antialgice opioide slabe (Codeină, Tramadol)
± co-analgezice

• Treapta III - antialgice opioide puternice (Morfină, Oxycodon, Hidromorfon, Fentanil, Metadonă)
± co-analgezice (14).

Tratamentul opioid pentru dispnee este în concordanţă cu buna practică medicală. Dozele de opioid utilizate pentru ameliorarea dispneei sunt de obicei mai reduse decât cele folosite pentru ameliorarea durerii şi trebuie titrate în funcţie de răspuns, durata efectului şi de efectele secundare precum constipaţia [3]. La pacientul care nu a avut anterior tratament cu opioid, se poate începe cu Morfina 2,5-5 mg po la nevoie şi se titrează, iar dacă sunt necesare 2 sau mai multe doze/24 ore se va prescrie Morfină regulat [14]. Profilaxia constipaţiei şi monitorizarea continuă este obligatorie la toţi pacienţii la care se prescriu opioide. Pentru durerea neuropatică pot fi benefice adjuvantele la analgezice precum anticonvulsivantele şi antidepresivele triciclice [16].

- *Managementul dispneei*, include bronhodilatatoare, corticoizi, anxiolitice, antidepresive, opioide şi oxigenoterapie. Sunt studii la pacienţii cu forme avansate de cancer bronho-pumonar care arată că oxigenoterapia se poate recomanda la toţi cei care prezintă dispnee, indiferent de statusul oxigenării, întrucât poate ameliora toleranţa la efort [17].

- *Depresia şi atacurile de panică* sunt deseori asociate cu dispneea refractară şi insuficienţa respiratorie terminală şi pot să fie ameliorate de anxiolitice şi antidepresive, utilizate alături de consilierea psihologică individualizată [3].

- *Fatigabilitatea* poate avea cauze multiple, precum dispneea, aportul caloric redus, reducerea activităţii fizice, anemia, infecţiile, deshidratarea, hipoxia, insomnia şi depresia [18]. În acest context, este recomandată abordarea multi-intervenţională: tratamentul în funcţie de etiologie, corticoterapia, Megestrol acetat, Metilphenidate, Modafinil, reabilitarea pulmonară, suplimentele nutritive şi consilierea psihologică [3, 18].

- *Hipersecreţiile bronşice de mucus*, frecvent întâlnite în diferite boli cronice respiratorii şi în cancerele pulmonare, au un impact negativ asupra calităţii vieţii pacienţilor aflaţi în îngrijiri paliative, determinând inclusiv izolare socială. Ele pot fi asociate tusei ineficiente, ca urmare a slăbiciunii musculare şi unei slabe coordonări. La pacientul în stare terminală, utilizarea de Bromura de N-butil-Scopolamoniu (Scobutil) 10-20 mg în bolus,

cu creșterea dozei la nevoie, poate fi o opțiune de ameliorare a hipersecreției bronșice [11]. Alte terapii precum tusea asistată manual, insuflația-exsuflația mecanică și ventilația intrapulmonară cu percuție (Intrapulmonary Percussive Ventilation – IPV) reprezintă variante promițătoare de tratament în IP în anumite condiții specifice [19].

IP în anumite boli respiratorii

Bronhopneumopatia cronică obstructivă

• IP la pacienții cu BPOC sunt eficiente dar din păcate prea puțin și prea târziu folosite. Deși în ultimul deceniu s-a observat o creștere a conștientizării și utilizării îngrijirilor paliative la cei cu BPOC, ele rămân în continuare acordate mai frecvent doar pacienților cu cancer bronho-pulmonar [20]. Chiar și atunci când aceste IP sunt utilizate, numai în jumătate din cazuri ele sunt acordate în ultimele 6 luni de viață și doar 1/3 pacienți le primesc în ultima lună de viață [21].

• Recomandările actuale ale ghidurilor de specialitate reiterează ideea că toți medicii care îngrijesc pacienți cu BPOC trebuie să fie conștienți de beneficiile îngrijirilor paliative asupra controlului simptomelor și să le utilizeze în consecință. Clinicienii trebuie să aplice metode care să ajute bolnavii și îngrijitorii acestora să ia decizii după ce sunt informați în prealabil, în acord cu nevoile, preferințele și valorile lor. În momentul declinului bolii și al stării terminale, este necesară includerea în discuțiile cu pacienții și familiile lor a ideilor și opiniilor acestora legate de resuscitare, îngrijirile și locul preferat în ultimele ore de viață [20].

• BPOC-ul este o boală cu *simptome multidimensionale*, care deseori persistă cu o intensitate și frecvență crescute, în ciuda managementului farmacologic optimal al bolii. Dispneea, fatigabilitatea, tusea, scăderea capacității de efort, cașexia, depresia și anxietatea, alături de diferite nevoie și griji, mai mult sau mai puțin exprimate, sunt deseori resimțite de pacienți, având un impact semnificativ pe calitatea vieții [4, 20].

• *Dispneea severă*, refractară la tratament, poate fi asociată cu decondiționarea, depresia și anxietatea și cu un risc mai mare de spitalizare și mortalitate precoce [4]. Ea poate fi ameliorată de proiectarea jetului de aer la nivelul feței, de stimularea electrică neuromusculară, de tehnicile cognitiv-comportamentale și de acupunctură și acupresiune [4, 20]. Utilizarea opioidelor, precum morfina cu eliberare imediată, a demonstrat creșterea timpului de anduranță la efort [20]. În formele avansate de BPOC, morfina în nebulizare a determinat o ameliorare clinică semnificativă statistic [22]. Reabilitarea pulmonară, oxigenoterapia inclusiv la formele fără hipoxemie (saturație oxigen > 92%) și/sau ventilația non-invazivă sunt alte opțiuni care au dovedit beneficii în ameliorarea dispneii și a calității vieții [20].

• *Fatigabilitatea* la pacienții cu BPOC poate fi ameliorată prin reabilitare pulmonară, suplimente nutriționale, auto-educație [20].

Cancerul bronho-pulmonar (CBP)

• Pacienții cu CBP prezintă numeroase simptome (tuse, dispnee, durere, hemoptizie, fatigabilitate, depresie, inapetență, insomie) care variază de-a lungul traiectoriei bolii și a tratamentelor. Bolnavii resimt povara grea dată de simptome și comorbidități, la care se asociază numeroasele nevoi nesatisfăcute pe toată perioadă bolii, de la primirea informațiilor și problemele asociate activitățile zilnice, la nevoi care aparțin domeniul psiho-emoțional, spiritual, social, cultural și de comunicare [16].

• Un obiectiv major pentru ameliorarea îngrijirilor pacienților cu CBP îl reprezintă *nevoia de a acorda mai multă atenție în comunicarea diagnosticului de cancer* și introducerea îngrijirilor paliative [23].

• IP au dovedit că aduc beneficii în [20]:
  – ameliorarea calității vieții, a dispoziției și a satisfacției pacientului și familei lui
  – reducerea simptomelor
  – creșterea supraviețuirii celor cu forme avansate de CBP
  – utilizarea mai bună a resurselor medicale [24].

• Probleme clinice care apar la pacienții cu CBP pot fi separate în patru categorii:
  – cele cauzate de tumora primară
  – cele cauzate de metastaze
  – cele cauzate de tratament și
  – cele cauzate de sindroamele paraneoplazice [25].

• Cele mai frecvente situații clinice în care pacienții cu CBP pot beneficia de intervenții invazive paliative includ: obstrucția căilor aeriene, hemoptizia, pleurezia sau pericardita și metastazele cerebrale sau osoase [16]. Tehnicile de bronhologie intervențională în scop terapeutic sau paliativ, cu ameliorarea simptomelor și a calității vieții, sunt extrem de eficiente și sunt destinate obstrucției căilor respiratorii sau controlului hemoptiziei. Printre opțiunile de bronhoscopie cu viză paliativă se numără: laserterapia, crioterapia, electrocoagularea, terapia fotodinamică, argon plasma coagularea, dilatarea cu balon, debridarea tumorală sau plasarea stenturilor la nivelul căilor respiratorii [26].

• Sindromul de venă cavă superioară (SVCS) apare cel mai frecvent în cancerul brohnopulmonar (75%). Reprezintă o cauză frecventă de dispnee și constituie o urgență medicală, respectiv o urgență care trebuie evaluată la pacientul cu IP. Prognosticul în forma avansată a sindromului este nefavorabil, exceptând situațiile în care tumora răspunde la radioterapie (terapia standard) sau chimioterapie (în cazul tumorilor chimiosensibile). Dexametazona 16 mg/zi po/sc scade edemul peritumoral și se va mentine pe perioada chimio-radioterapiei. În lipsa tratamentului, SVCS evoluează spre deces, în medie într-o lună [11].

Fibroza pumonară idiopatică (FPI)

• La pacienții cu FPI, calitatea vieții legată de sănătate (Health Releated Quality of Life- HRQOL) este afectată în mai multe domenii. Există deficiențe atât fizice, cât și psiho-emoționale și sociale, incluzând dispneea, capacitatea redusă de efort fizic, izolarea socială și pierderea la nivel mental a stării de bine [27, 28].

• Calitatea vieții se agravează progresiv, deoarece activitățile zilnice devin tot mai restrânse, iar pacienții devin din ce în ce mai dependenți de oxigen, debilitați și dependenți de cei din jurul lor [29]. Există o interacțiune între simptomele, percepțiile și reacțiile pacienților cu FPI și toate împreună influențează HRQOL. Această roată de echilibru între simptome, percepții și reacții variază în funcție de pacienți, dar, de asemenea, se schimbă de multe ori în timpul evoluției bolii în cazul aceluiași pacient.

• O strategie de management complex și sincronizat este vitală pentru a acoperi nevoile multi-dimensionale ale pacientului cu FPI de-a lungul timpului [30].

• Dispnea, tusea și depresia sunt determinanți majori ai calității vieții și ținte terapeutice importante prin care se poate ameliora calitatea vieții [31]. Fatigabilitatea, un alt simptom important pe care pacienții cu FPI îl acuză, face dificilă participarea la activități sociale și recreative, chiar și la activitățile cotidiene [28].

• În încercarea de a minimiza efectele negative ale FPI asupra calității vieții, abordul pacienților cu această boală este centrat pe alinarea suferinței, ameliorarea simptomelor și menținerea unui nivel de independență al pacienților [28].

• Datorită naturii imprevizibile a FPI, îngrijirile paliative timpurii, care includ tratamente farmacologice și non-farmacologice, se adresează simptomelor împovărătoare și pot îmbunătăți calitatea vieții pacienților cu FPI, dar și a îngrijitorilor lor [32].

• Explicarea cursului bolii, a ceea ce este de așteptat în ultima fază și opțiunile de îngrijiri paliative pot permite pacienților și familiilor lor să ia decizii în concordanță cu valorile lor personale [30].

• În ciuda faptului că FPI are un prognostic mai rezervat decât cele mai multe tipuri de cancer, *îngrijirile terminale (end-of-life)* sunt mult mai puțin dezvoltate în acest domeniu medical, comparativ cu oncologia [29, 30, 31].

• Există un procentaj scăzut de adresabilitate pentru serviciile de îngrijiri paliative specializate și, de asemenea, o abordare tardivă, mulți pacienți ajungând să apeleze la aceste servicii doar în stadii avansate ale bolii. Decesul pacienților cu boli pulmonare interstițiale este mai degrabă „neașteptat" prin comparație cu decesele cauzate de cancere, acest aspect sugerând potențiala lipsă de expertiză a medicilor în a identifica apropierea pacientului de sfârșitul vieții sale [33].

Hipertensiunea arterială pulmonară (HTAP)

• Din anumite perspective, HTAP se comportă ca și anumite tipuri de cancere, întrucât este o boală progresivă care poate determina deces prematur în ciuda celor mai bune tratamente disponibile. Nu

există niciun tratament curativ pentru HTAP indiferent de stadiul bolii [34].

• În ceea ce privește IP, acestea rămân o opțiune terapeutică subutilizată în HTAP, din motive similare observate în celelalte afecțiuni non-maligne. Concepția greșită prin care medicii cred că utilizarea de prostanoizi nu poate fi concomitentă cu IP, lipsa de înțelegere a diferențelor dintre conceptul de îngrijiri paliative față de îngrijirea tip hospice sau traiectoria imprevizibilă a bolii, sunt câteva dintre barierele în asigurarea IP la acești pacienți și implicit în ameliorarea calității vieții acestora [35]. La toate acestea se adaugă efectele adverse semnificative ale medicațiilor specifice HTAP, precum greața, vărsăturile, cefaleea sau efectele locale ale administrării, ca de exemplu durerea locală secundară administrării subcutanate a Treprostinil sau infecțiile intravenoase și lipsa de funcționare a cateterelor [34].

• Îngrijirile paliative în HTAP pot fi clasificate în:

– Intervenții invazive: septostomie atrială, denervare arterială pulmonară, dispozitiv de asistare a ventriculului drept.

– Terapii medicale non-invazive: controlul durerii și managementul simptomelor, tratamentul anxietății și depresiei; terapii specifice HTAP.

– Alte intervenții: grupuri de suport, asistență socială, consiliere spirituală, discuții despre îngrijirea în stadiul terminal; spitalizarea.

• IP ameliorează capacitatea de efort, statusul funcțional, parametrii hemodinamici și posibilitatea viabilă de a primi transplant pulmonar [34].

BIBLIOGRAFIE

1. World Health Organization. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines. World Health Organization; 2002
2. Moșoiu D. Ghid de Ingrijire paliativă de bază. Hospice Casa Sperantei. 2016
3. Hartl S. Palliative care. ERS Handbook of respiratory medicine. 2019;1:249
4. Rajnoveanu RM, Rajnoveanu AG, Fildan AP, Todea DA, Man MA, Motoc NS, Mosoiu D. Palliative Care Initiation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prognosis-Based, Symptoms-Based or Needs-Based?. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020;15:1591
5. Mc Veigh C, Reid J, Carvalho P. Healthcare professionals' views of palliative care for American war veterans with non-malignant respiratory disease living in a rural area: a qualitative study. BMC palliative care. 2019 Dec;18(1):1-0
6. Lanken PN, Terry PB, DeLisser HM, Fahy BF, Hansen-Flaschen J, Heffner JE, Levy M, Mularski RA, Osborne ML, Prendergast TJ, Rocker G. An official American Thoracic Society clinical policy statement: palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. American journal of respiratory and critical care medicine. 2008 Apr 15;177(8):912-27
7. Reinke LF, Janssen D, Curtis JR, Stoller JK, Givens J. Palliative care for adults with nonmalignant chronic lung disease
8. Hanratty B, Hibbert D, Mair F, May C, Ward C, Corcoran G, Capewell S, Litva A. Doctors' understanding of palliative care. Palliative medicine. 2006 Jul;20(5):493-7
9. McIlfatrick S, Noble H, McCorry NK, Roulston A, Hasson F, McLaughlin D, Johnston G, Rutherford L, Payne C, Kernohan G, Kelly S. Exploring public awareness and perceptions of palliative care: a qualitative study. Palliative medicine. 2014 Mar;28(3):273-80
10. Harrington SE, Rogers E, Davis M. Palliative care and chronic obstructive pulmonary disease: where the lines meet. Current opinion in pulmonary medicine. 2017 Mar 1;23(2):154-60
11. Mosoiu D. Protocoale Clinice în Ingrijiri paliative. Editia 2. Haco International, 2013
12. Mitrea N et al. Manualul formatorului în îngrijirea paliativă pentru educația de bază a asistentului medical generalist. Ed. Haco Internațional, re-editat 2015
13. Chang VT, Arnold RM, Savarese D. Approach to symptom assessment in palliative care. Hentet fra https://www. uptodate. com/contents/approach-to-symptomassessment-in-palliative care. 2017 Jul:14-50
14. Mosoiu D. Prescrierea si utilizarea opioidelor în managementul durerii. ghid practic. Brasov, Lux Libris. 2007
15. Koch K. Assessing pain in primary care. South African Family Practice. 2012 Jan 1;54(1):21-4
16. Blum T, Schönfeld N. The lung cancer patient, the pneumologist and palliative care: a developing alliance. European Respiratory Journal. 2015 Jan 1;45(1):211-26
17. Emtner M, Porszasz J, Burns M, Somfay A, Casaburi R. Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. American journal of respiratory and critical care medicine. 2003 Nov 1;168(9):1034-42
18. Bruera E, Yennurajalingam S. Overview of fatigue, weakness, and asthenia in palliative care
19. Arcuri JF, Abarshi E, Preston NJ, Brine J, Di Lorenzo VA. Benefits of interventions for respiratory secretion management in adult palliative care patients—a systematic review. BMC palliative care. 2016 Dec;15(1):1-1
20. Halpin DM, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martinez FJ, Agusti AA, Vogelmeier CF. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American journal of respiratory and critical care medicine. 2021 Jan 1;203(1):24-36
21. Halpin DM. Palliative care for people with COPD: effective but underused
22. Janowiak P, Krajnik M, Podolec Z, Bandurski T, Damps-Konstańska I, Sobański P, Currow DC, Jassem E. Dosimetrically administered nebulized morphine for breathlessness in very severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled trial. BMC pulmonary medicine. 2017 Dec;17(1):1-8
23. Sculier JP. Nonsmall cell lung cancer. European Respiratory Review. 2013 Mar 1;22(127):33-6
24. Yoong J, Park ER, Greer JA, Jackson VA, Gallagher ER, Pirl WF, Back AL, Temel JS. Early palliative care in advanced lung cancer: a qualitative study. JAMA internal medicine. 2013 Feb 25;173(4):283-90
25. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UB. Palliative care in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2007 Sep 1;132(3):368S-403S

26. Prakash US. Bronchoscopy. In: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 4th Ed, Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2005;1617-1650

27. Olson AL, Brown KK, Swigris JJ. Understanding and optimizing health-related quality of life and physical functional capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. Patient related outcome measures. 2016;7:29

28. Belkin A, Swigris JJ. Health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: where are we now?. Current opinion in pulmonary medicine. 2013 Sep 1;19(5):474-9

29. Lee AS, Mira-Avendano I, Ryu JH, Daniels CE. The burden of idiopathic pulmonary fibrosis: an unmet public health need. Respiratory medicine. 2014 Jul 1;108(7):955-67

30. van Manen MJ, Geelhoed JM, Tak NC, Wijsenbeek MS. Optimizing quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Therapeutic advances in respiratory disease. 2017 Mar;11(3):157-69

31. Glaspole IN, Chapman SA, Cooper WA, Ellis SJ, Goh NS, Hopkins PM, Macansh S, Mahar A, Moodley YP, Paul E, Reynolds PN. Health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: Data from the A ustralian IPF R egistry. Respirology. 2017 Jul;22(5):950-6

32. Zou RH, Kass DJ, Gibson KF, Lindell KO. The role of palliative care in reducing symptoms and improving quality of life for patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a review. Pulmonary therapy. 2020 Jun;6(1):35-46

33. Kim JW, Atkins C, Wilson AM. Barriers to specialist palliative care in interstitial lung disease: a systematic review. BMJ supportive & palliative care. 2019 Jun 1;9(2):130-8

34. Khirfan G, Tonelli AR, Ramsey J, Sahay S. Palliative care in pulmonary arterial hypertension: an underutilised treatment. European Respiratory Review. 2018 Dec 31;27(150)

35. Kavalieratos D, Mitchell EM, Carey TS, Dev S, Biddle AK, Reeve BB, Abernethy AP, Weinberger M. "Not the 'grim reaper service'": an assessment of provider knowledge, attitudes, and perceptions regarding palliative care referral barriers in heart failure. Journal of the American Heart Association. 2014 Jan 2;3(1):e000544

mologie